RELEVÉ DES MALADIES TRANSMISSIBLES AU CANADA

RMTC SUPPLÉMENT

Le 20 février 2015 • Volume 41 S•1
ISSN : 1481-8531

Dans ce supplément : Entérovirus D68 et influenza

Pendant les mois d'août et septembre dernier, l'entérovirus D68, un virus émergent causant une maladie respiratoire principalement chez les enfants, a été documenté au Canada, aux États-Unis de même que dans certaines régions de l'Europe et de l'Asie. Ce supplément offre le premier résumé épidémiologique des cas pédiatriques hospitalisés au Canada; il présente également des notions générales sur les entérovirus. Il contient également un lien vers le rapport traitant de deux cas de H7N9 au Canada, il fournit un aperçu de la situation de la grippe au Canada cette année, ainsi que deux résumés de l'estimation provisoire de l'efficacité du vaccin antigrippal de 2014-2015.

Surveillance

Résumé de la surveillance des cas pédiatriques d'entérovirus D68 hospitalisés au Canada, septembre 2014 2
Edwin JJ, Reyes Domingo F, Booth TF, Mersereau T, Skowronski DM, Chambers C **et al.**

Résumé du programme Surveillance de l'influenza : 8 au 14 février 2015 (semaine 6) 10
Lee L, Saboui M et Mersereau T

Revue

Surveillance nationale des entérovirus et non poliomyélitiques au Canada : pourquoi est-ce important? 12
Booth TF, Grudeski E et McDermid A

Aperçu

Réseaux canadiens de recherche sur les vaccins : ressources sur la sécurité des vaccins pour le Canada 19
McCarthy J, Halperin SA, Bettinger JA, Langley JM, Crowcroft NS, Deeks S et al.

Actualités sur les maladies infectieuses

EV-D68 et efficacité du vaccin contre l'influenza 26

Liens utiles

Organisation mondiale de la Santé. **Infection humaine par le virus de la grippe aviaire A (H7N9) – Canada**. Bulletin d'information sur les flambées épidémiques. 1 février 2015.
http://www.who.int/csr/don/01-february-2015-avian-influenza/fr/

Moghadas S, Laskowski M. **A logical modelling framework for influenza infection**. Centre de collaboration nationale des maladies infectieuses, septembre 2014.
https://cdn.metricmarketing.ca/www.nccid.ca/files/Influenza/ModelFrameFLU_FINAL.pdf (disponible en anglais seulement)

Agence de la santé publique du Canada | Public Health Agency of Canada

Canada

Résumé de la surveillance des cas pédiatriques d'entérovirus D68 hospitalisés au Canada, septembre 2014

Edwin JJ[1*], Reyes Domingo F[2], Booth TF[3], Mersereau T[2], Skowronski DM[4], Chambers C[4], Simmonds K[5], Scott AN[5], Winter AL[6], Peci A[6], Gubbay J[6], Drews SJ[7], Krajden M[4], Karnauchow T[8], Smieja M[9], Rempel S[1], Murti M[10], Pollock S[11], Gustafson R[12], Hoyano D[13], Allison S[14], Fathima S[7], Pabbaraju K[7], Wong S[7], Tellier R[7], Tipples G[7], Gad RR[15], Mukhi SN[3], Jafari Y[16], Grudeski E[3], McDermid A[3] et Wong T[2]

[1] Centre pour l'infrastructure en santé publique, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa (Ontario)
[2] Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa (Ontario)
[3] Laboratoire national de microbiologie, Agence de la santé publique du Canada, Winnipeg (Manitoba)
[4] Centre de contrôle des maladies de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique)
[5] Ministère de la Santé de l'Alberta, Edmonton (Alberta)
[6] Santé publique Ontario, Toronto (Ontario)
[7] Laboratoires provinciaux de santé publique de l'Alberta, Edmonton et Calgary (Alberta)
[8] Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario, Ottawa (Ontario)
[9] Hamilton Regional Laboratory Medicine Program, Hamilton (Ontario)
[10] Fraser Health Authority, Surrey (Colombie-Britannique)
[11] Interior Health Authority, Kelowna (Colombie-Britannique)
[12] Vancouver Coastal Health Authority, Vancouver (Colombie-Britannique)
[13] Vancouver Island Health Authority, Victoria (Colombie-Britannique)
[14] Northern Health Authority, Prince George (Colombie-Britannique)
[15] Ministère de la Santé du Nouveau-Brunswick, Fredericton (Nouveau-Brunswick)
[16] Ministère de la Santé et des Services sociaux des Territoires du Nord-Ouest, Yellowknife (Territoires du Nord-Ouest)

* Auteur-ressource : jonathan.edwin@phac-aspc.gc.ca

Résumé

Contexte : L'entérovirus D68 (EV-D68) est rarement détecté et n'a pas été associé à des cas graves au Canada. Au début de l'automne 2014, à la suite d'une augmentation inhabituelle de cas aux États-Unis, des grappes d'EV-D68 chez des enfants et certains adultes montrant des symptômes graves ont été signalées au Canada.

Objectif : Fournir un résumé épidémiologique initial des cas pédiatriques hospitalisés avec l'EV-D68 au Canada.

Méthodologie : Projet pilote de surveillance d'une durée limitée visant à recueillir des renseignements sur les cas pédiatriques (enfants et adolescents de moins de 18 ans) d'EV-D68 hospitalisés entre le 1er et le 30 septembre 2014.

Résultats : Total de 268 cas signalés en Ontario (n = 210), en Alberta (n = 45) et en Colombie-Britannique (n = 13). Parmi les 268 cas signalés, 64,9 % (n = 174) étaient des garçons; la différence relative au sexe était statistiquement significative ($p < 0,01$). L'âge a été signalé chez 255 cas, la moyenne d'âge chez les garçons étant de 5,4 ans et chez les filles de 5,3 ans. Parmi les cas ayant des données disponibles, 6,8 % (18/266) ont été admis dans une unité de soins intensifs. Parmi les cas de maladie clinique documentée, 98,3 % (227/231) présentaient seulement une maladie respiratoire, 0,4 % (n = 1), seulement une maladie neurologique, et 0,9 % (n = 2), les deux maladies; les cas sans maladie respiratoire ni neurologique étaient rares (n = 1). Parmi les 90 cas accompagnés d'informations cliniques supplémentaires, 43,3 % présentaient de l'asthme. Aucun des 268 cas n'a entraîné le décès du patient.

Conclusion : L'éclosion de l'EV-D68 au Canada en septembre 2014 représente une nouvelle éclosion associée à une maladie grave chez les enfants. Ces observations constituent le premier résumé épidémiologique de cas graves liés à l'EV-D68, un agent pathogène respiratoire émergent au Canada. L'investigation continue de cet agent pathogène est nécessaire si l'on veut s'appuyer sur ces résultats et comprendre le spectre complet de sa maladie associée.

Introduction

L'entérovirus D68 ou EV-D68 (genre entérovirus) est un entérovirus non poliomyélitique de la famille des *Picornaviridae* (1). Il fut découvert pour la première fois en 1962 après avoir été isolé chez quatre enfants malades présentant une pneumonie et une bronchiolite en Californie (2). Très peu de cas d'EV-D68 ont été détectés par le passé (3). De 1970 à 2005, le système de surveillance nationale des entérovirus des États-Unis n'a identifié que 26 cas d'EV-D68 parmi 49 637 (0,1 %) échantillons d'entérovirus typés en laboratoire pendant cette période de 36 ans (4). Au Canada, un total de 82 cas d'EV-D68 ont été identifiés par le Laboratoire national de microbiologie de 1999 à 2013 (5).

Depuis 2008, plusieurs éclosions d'EV-D68 ont été signalées à l'échelle internationale, y compris aux Philippines (2008-2009) (6), au Japon (2010) (7, 8), aux Pays-Bas (2010) (9, 10), et aux États-Unis (2009-2010) (11, 12). La maladie rapportée variait de symptômes légers associés à une maladie respiratoire (fièvre, écoulement nasal, éternuements, toux et douleurs corporelles et musculaires) à une atteinte grave, la plupart du temps une pneumonie et une bronchiolite, nécessitant des soins intensifs (12). Des infections ont été signalées chez les enfants et chez les adultes; toutefois, les enfants âgés de moins d'un mois à quatre ans étaient le plus souvent touchés. Les enfants atteints d'une maladie respiratoire sous-jacente (p. ex. asthme, respiration sifflante et bronchiolite) et les adultes immunodéprimés étaient ceux le plus gravement touchés par la maladie (13, 14). L'épidémiologie et le spectre complet de la maladie causée par l'EV-D68 demeurent nébuleux (12, 13), principalement en raison de sa détection peu fréquente. Cependant, son émergence récente en tant qu'agent pathogène susceptible d'entraîner une épidémie et associé à une maladie grave (7-12) mérite une investigation.

Description de l'événement

À la mi-août 2014, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis ont été informés d'une augmentation de maladies respiratoires graves chez les enfants de Kansas City et de Chicago. Certains tests supplémentaires ont identifié l'EV-D68 comme l'agent étiologique prédominant parmi ceux détectés (13). De la mi-août au 11 décembre 2014, l'éclosion s'est propagée à travers tout le pays, entraînant 1 149 cas d'EV-D68 confirmés en laboratoire et 12 décès, signalés dans 48 États en plus du District de Columbia (15). Les CDC examinent également depuis quelque temps des rapports d'enfants présentant une myélite flasque aiguë associée à une infection par l'EV-D68. Les investigations sont en cours afin de déterminer le rôle, le cas échéant, de l'infection par l'EV-D68 parmi les cas de maladie neurologique identifiés durant la même période (15, 16).

En septembre 2014, certaines provinces et territoires canadiens ont signalé des cas d'EV-D68 confirmés en laboratoire, certains étant associés à une atteinte neurologique (17, 18). En date du 15 décembre 2014, des cas d'EV-D68 confirmés en laboratoire, principalement chez les moins de 18 ans, ont été détectés dans les dix provinces et un territoire du Canada. L'EV-D68 ne figure pas parmi les maladies à déclaration obligatoire à l'échelle nationale au Canada, c'est pourquoi ses conséquences en tant que virus respiratoire saisonnier sont peu connues. Une sensibilisation accrue parmi le personnel de la santé publique et les cliniciens suivant les rapports de grappes aux États-Unis a probablement contribué à la détection des premiers cas au Canada.

En raison de l'émergence de tels cas au Canada et des connaissances limitées sur l'épidémiologie et le spectre complet de la maladie causée par l'EV-D68, l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), en collaboration avec divers organismes de santé publique provinciaux et territoriaux (P/T) participants, a mis en œuvre un projet pilote de surveillance des effets graves de l'EV-D68 d'une durée limitée en septembre 2014. Le but du présent article est de fournir un résumé épidémiologique des cas pédiatriques hospitalisés suivant l'émergence de l'éclosion de l'EV-D68 au Canada.

Enquêtes

En septembre 2014, toutes les agences de santé des provinces et territoires ont été invitées à participer au projet pilote de surveillance des effets graves de l'EV-D68. Les agences et centres de santé provinciaux et territoriaux suivants ont participé au projet pilote de surveillance : ministère de la Santé de l'Alberta; Centre de contrôle des maladies de la Colombie-Britannique (BCCDC); ministère de la Santé du Nouveau-Brunswick; ministère de la Santé et des Affaires sociales du Yukon; ministère de la Santé et des Services sociaux des Territoires du Nord-Ouest; ministère de la Santé et des Services sociaux du Nunavut; Santé publique Ontario; Centre hospitalier pour

enfants de l'est de l'Ontario; Hamilton Regional Laboratory Medicine Program (HRLMP) (desservant le Hamilton Health Sciences, St. Joseph's Healthcare Hamilton et autres hôpitaux communautaires du centre-sud de l'Ontario). La gestion du projet pilote et l'analyse épidémiologique ont été menées par le Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses de l'ASPC.

Définition de cas

Les cas étaient définis comme toutes personnes âgées de ≤ 18 ans ayant été hospitalisées et ayant obtenu un résultat positif d'infection par l'EV-D68 au moyen du test par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) et/ou du test de séquençage génétique du virus (par l'entremise de méthodes standard de génotypage des entérovirus) (19, 20), ou du test de PCR en temps réel spécifique à l'EV-D68 (21), à partir de tout échantillon clinique recueilli en septembre 2014.

Collecte des données

Les renseignements qui suivent étaient requis pour tous les cas, et ce, sous forme regroupée ou dans une liste détaillée anonyme : date de prélèvement de l'échantillon; sexe; âge; admission dans une unité de soins intensifs (USI); tableau clinique (p. ex. maladie respiratoire et/ou maladie neurologique); autre information clinique (asthme); et issue de la maladie (p. ex. survie/décès du patient). La collecte des données était réalisée dans la mesure du possible à l'aide de formulaires de déclaration de cas de surveillance détaillés (disponibles sur demande).

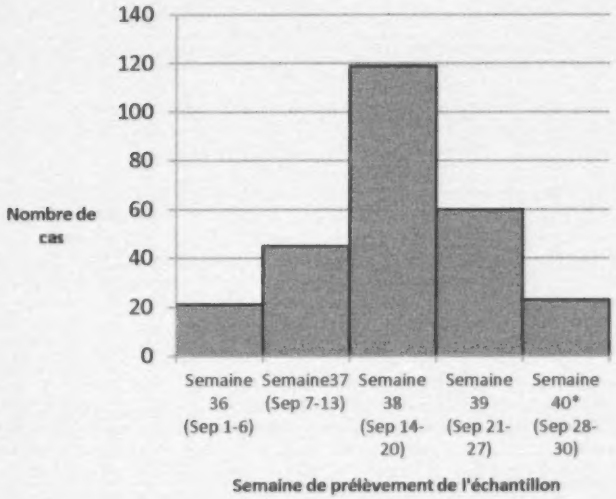
Analyse des données

Des analyses descriptives de base ont été effectuées afin de générer un résumé épidémiologique des cas d'EV-D68 hospitalisés. Les différences entre les groupes (garçons par rapport aux filles, et âge < 5 ans par rapport à 5 à 18 ans) ont été soumises au test statistique du chi carré en supposant que l'EV-D68 touche un taux égal d'individus (par sexe et par âge) selon la distribution de la population dans les provinces/territoires déclarant les cas. Les valeurs attendues étaient calculées en utilisant les estimations de la population de 2014 de Statistique Canada (22).

Évaluation

Entre le 1er et le 30 septembre 2014, 268 cas provenant de trois provinces ont été signalés : 210 (78,4 %) en Ontario (Santé publique Ontario, CHEO et HRLMP); 45 (16,8 %) en Alberta; et 13 (4,9 %) en Colombie-Britannique. Le Nouveau-Brunswick, les Territoires du Nord-Ouest, le Nunavut et le Yukon n'ont déclaré aucun cas avec date de prélèvement de l'échantillon durant le mois de septembre 2014. Fait à noter, les écoles primaires et secondaires publiques de la Colombie-Britannique étaient fermées durant ce mois en raison d'une grève des enseignants, ne reprenant leurs activités après les vacances de l'été que le 22 septembre 2014 (18). La collecte des données par le ministère de la Santé de l'Alberta et par le BCCDC a été effectuée au moyen de formulaires de déclaration de cas détaillés; par Santé publique Ontario, au moyen de réquisitions générales de test de laboratoire de Santé publique Ontario (23); et par le CHEO et le HRLMP, au moyen d'un examen des dossiers médicaux et de laboratoire. Près de la moitié de tous les cas (119 ou 44,4 %) présentaient des échantillons positifs d'EV-D68 recueillis durant la semaine 38 (14 au 20 septembre 2014), tandis que 60 cas (22,4 %) et 45 cas (16,8 %), respectivement, présentaient des échantillons positifs recueillis durant les semaines 39 (21 au 27 septembre) et 37 (7 au 13 septembre) (**Figure 1**).

Figure 1 : Cas pédiatriques (≤ 18 ans) d'EV-D68 hospitalisés, selon la semaine de prélèvement de l'échantillon; projet pilote de surveillance des effets graves de l'EV-D68, Canada, septembre 2014



* **Remarque :** Les données de la semaine 40 ne sont pas complètes. En outre, cette courbe épidémiologique représente un aperçu limité dans le temps des cas pédiatriques hospitalisés en septembre 2014, et pourrait ne pas être représentative de l'ensemble de l'éclosion de l'EV-D68 au Canada (laquelle pourrait se poursuivre après cette période).

Caractéristiques des cas

Parmi les 268 cas dont la date de prélèvement de l'échantillon en septembre 2014 était connue, 174 (64,9 %) étaient des garçons; la différence à l'égard du sexe était statistiquement significative ($p < 0,01$) (**Tableau 1**). L'âge moyen des cas où l'âge était disponible (n = 255) était de 5,2 ans (5,4 ans chez les garçons et 5,3 ans chez les filles), tandis que l'âge médian était de 4,8 ans (5,0 ans chez les garçons et 5,0 ans chez les filles). La répartition des cas par groupes d'âge est présentée dans le tableau. La moitié des cas (50,6 %) étaient des enfants âgés de moins de 5 ans et près du tiers des cas (35,7 %) étaient âgés entre 5 et 9 ans. La comparaison entre le nombre de cas observés chez les jeunes enfants (< 5 ans) et celui observé chez les 5 à 18 ans a montré une différence statistiquement significative ($p < 0,01$). Le nombre de cas observés chez les jeunes enfants (n = 129) était deux fois plus élevé que celui attendu d'après la distribution de la population.

Tableau 1 : Résumé épidémiologique descriptif des cas pédiatriques d'EV-D68 hospitalisés; projet pilote de surveillance des effets graves de l'EV-68, Canada, septembre 2014

(N = nombre de cas pour lesquels des renseignements étaient disponibles)	n	%
Sexe (N=268)[a]		
Garçons	174	64.9
Filles	94	35.1
Groupe d'âge (N = 255)		
<2 ans	56	22.0
2–4 ans	73	28.6
5–9 ans	91	35.7
10–14 ans	31	12.1
15–18 ans	4	1.6
Admission à l'unité des soins intensifs (N = 266)		
Oui	18	6.8
Non	248	93.2
Tableau clinique (N = 231)		
Maladie respiratoire seulement	227	98.3
Maladie neurologique seulement	1	0.4
Maladie respiratoire et neurologique	2	0.9
Aucune maladie respiratoire ni neurologique	1	0.4

[a] Différence entre les garçons et les filles statistiquement significative ($p < 0,01$).

Parmi les 266 cas dont le statut relatif à l'admission à l'USI était connu, 18 (6,8 %) ont été admis dans une USI. Parmi ces 18 cas, 66,7 % (n = 12) étaient des garçons; la répartition selon le sexe était semblable à celle de l'ensemble des cas. Les âges moyen (5,5 ans) et médian (5,6 ans) des cas admis à l'USI étaient légèrement supérieurs à ceux de l'ensemble des cas. Comparativement aux âges moyen et médian de l'ensemble des cas, selon le sexe, ces valeurs étaient supérieures chez les garçons admis à l'USI (moyenne = 6,4, médiane = 6,0) et inférieures chez les filles admises à l'USI (moyenne = 4,0, médiane = 3,6). Parmi les 231 cas accompagnés de données sur le tableau clinique, 229 (99,1 %) présentaient une maladie respiratoire et 3 (1,3 %) une maladie neurologique. Parmi ces trois derniers, un présentait des convulsions, un autre des symptômes de paralysie flasque aiguë, et un dernier des symptômes neurologiques non précisés. Un cas n'était associé à aucun symptôme respiratoire ni neurologique. Parmi les 90 cas accompagnés d'informations cliniques supplémentaires, 39 (43,3 %) présentaient de l'asthme. Aucun des 268 cas n'a entraîné le décès du patient.

Conclusion

Aucune éclosion d'EV-D68 n'avait été détectée au Canada avant 2014. Les éclosions initiales d'agents pathogènes émergents sont habituellement d'abord reconnues grâce à leurs tableaux les plus graves, ce qui peut fausser la perception de la gravité globale de l'agent pathogène. La surveillance accrue au niveau de la

population, qui inclut ultimement des formes plus légères de la maladie (même parmi les cas hospitalisés), élargit la compréhension du spectre de la maladie.

Même si une très grande proportion des cas pédiatriques des grappes initiales détectées dans les hôpitaux de Kansas City (100 %) et de Chicago (91 %) en août 2014 ont nécessité des soins intensifs (13), cela ne représente en fait qu'un sous-groupe de tous les cas probablement survenus dans la région géographique desservie par ces hôpitaux. De même, notre surveillance accrue, bien que menée dans sept provinces et trois territoires, n'inclut que les cas d'EV-D68 confirmés en laboratoire ayant été hospitalisés. Lorsque nous examinons ces cas hospitalisés, l'âge médian calculé (4,8 ans) concorde avec celui observé initialement à Kansas City (4 ans) et à Chicago (5 ans) (13). La prépondérance importante de garçons que nous rapportons concorde également avec les autres résumés de surveillance de personnes infectées par un entérovirus ailleurs dans le monde (9). Comme c'est le cas avec les autres entérovirus, il est probable qu'une grande proportion des cas communautaires plus légers soient survenus sans que les patients ne cherchent à consulter ou qu'un test diagnostique soit nécessaire; ces tableaux légers et leurs caractéristiques épidémiologiques associées sont presque toujours omis dans la plupart des résumés de surveillance.

Bien que la majorité des cas observés depuis septembre 2014 aient été parmi les 18 ans et moins, un petit groupe de cas chez des adultes ont également été rapportés (5, 17, 18). Toutefois, ces derniers ne sont pas inclus ici, car il a été décidé qu'aux fins d'aperçu précoce de l'éclosion et d'uniformité parmi les provinces et territoires participants, ce résumé épidémiologique se limiterait aux cas pédiatriques observés du 1er au 30 septembre 2014 seulement. La décision de nous concentrer sur les populations pédiatriques était appuyée par les données de plus en plus nombreuses démontrant que l'EV-D68 touche disproportionnellement les plus jeunes comparativement aux adultes (6-8, 10-13, 16, 24-27). D'autres cas ont été observés au Canada après le mois de septembre; par exemple, en Colombie-Britannique, où une grève des enseignants a retardé le retour automnal à l'école, un pic saisonnier subséquent d'EV-D68 a été observé. Par conséquent, il sera important de mettre en œuvre une surveillance continue des populations pédiatriques et adultes afin d'avoir une meilleure compréhension de la vulnérabilité liée à l'âge, et de la saisonnalité et de la gravité de la maladie.

Toutefois, il faut prendre garde de certaines limites associées à ces données. Ce résumé épidémiologique est axé sur une population spécifique (à risque élevé) et une période précoce de l'éclosion, et pourrait ne pas être représentatif de l'ensemble de l'éclosion de l'EV-D68 au Canada en 2014. En outre, parmi les cas pour lesquels une admission à l'USI a été signalée, on ne sait pas dans quelle mesure l'infection à l'EV-D68 a contribué aux admissions à l'USI. De plus, les provinces et les territoires ont mené des tests de laboratoire pour l'EV-D68 au moyen de différentes méthodes qui, de par leur nature, présentent divers degrés de sensibilité et de spécificité (19, 28). Étant donné que l'EV-D68 n'est pas une maladie à déclaration obligatoire ni à l'échelle nationale ni à l'échelle provinciale (et territoriale), certaines provinces (et territoires) ont fait face à divers obstacles au début du suivi accru et du signalement des cas, utilisant des approches différentes dans la collecte des données. Ceci a probablement causé la perte de cas au suivi et pourrait expliquer une portion des résultats manquants dans ce rapport. De même, les provinces (et territoires) ne s'équivalent pas toutes pour ce qui est de leur capacité d'intervention devant des événements de santé publique émergents et imprévus. L'expérience avec l'EV-D68 sert de rappel au fait que si l'on veut de bonnes interventions de santé publique en temps opportun, cela nécessite des lois et une infrastructure de soutien permettant l'investigation des agents pathogènes émergents qui, de par leur nature même, apparaissent sans préavis et ne figurent pas nécessairement dans les listes de maladies à déclaration obligatoire.

Le projet pilote de surveillance des effets graves de l'EV-D68 représente la première tentative de description des caractéristiques épidémiologiques des cas pédiatriques graves d'EV-D68 à l'échelle nationale au Canada, et fournit un aperçu précieux des premiers stades de l'éclosion de 2014. Les limites liées à ces observations devraient être prises en compte au moment d'extrapoler l'expérience à l'ensemble du Canada ou de faire des comparaisons entre les provinces ou territoires. Une investigation continue est requise afin de mieux définir la saisonnalité, le degré de vulnérabilité des patients et le spectre de la maladie associés à cet agent pathogène émergent, et de mettre en œuvre des mesures appropriées de santé publique afin d'en atténuer les répercussions.

Remerciements

La rédaction de ce rapport n'aurait pas été possible sans la contribution de tous les organismes et centres de santé fédéraux, provinciaux et territoriaux qui ont participé ou ont fourni des données au projet pilote canadien de surveillance des effets graves de l'EV-D68. En outre, nous aimerions remercier les personnes suivantes : D^re^ Dana Paquette, directrice du Programme canadien d'épidémiologie de terrain; D^r^ Robert Stirling, médecin en santé publique, Santé publique Ontario; le personnel des laboratoires provinciaux de santé publique de l'Alberta pour leur analyse systématique des échantillons; la province de la Colombie-Britannique aimerait remercier les infirmières et épidémiologistes de la santé publique des autorités sanitaires régionales qui ont rempli les formulaires de déclaration de cas et qui ont compilé les renseignements de la surveillance accrue, avec des remerciements particuliers à Christina Fung, Margot Smythe, Maritia Gully, Kelly Yu et Gillian Frosst; les personnes suivantes du ministère de la Santé du Nouveau-Brunswick (Shelley Landsburg, Suzanne Savoie et Louis-Alexandre Jalbert); Réseau de santé Vitalité et la collaboration spéciale du laboratoire de microbiologie du centre hospitalier universitaire George L. Dumont; Réseau de santé Horizon; ministère de la Santé et des Affaires sociales du Yukon; bureau de l'administrateur en chef de la santé publique des Territoires du Nord-Ouest; ministère de la Santé du gouvernement du Nunavut; Emily De Rubeis et Veeran-Anne Singh de la Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits de Santé Canada.

Conflit d'intérêts

Aucun

Financement

Aucun

Références

(1) International Committee on Taxonomy of Viruses, King AMQ. Virus taxonomy: Classification and nomenclature of viruses: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses. London; Waltham, MA: Academic Press; 2012:1327.

(2) Schieble JH, Fox VL, Lennette EH. A probable new human picornavirus associated with respiratory diseases. Am J Epidemiol. 1967;85(2):297–310.

(3) Oberste MS, Maher K, Schnurr D, et al. Enterovirus 68 is associated with respiratory illness and shares biological features with both the enteroviruses and the rhinoviruses. J Gen Virol. 2004; 85(Pt 9):2577–84. doi: 10.1099/vir.0.79925-0.

(4) Khetsuriani N, Lamonte-Fowlkes A, Oberst S, Pallansch MA, Centers for Disease Control and Prevention. Enterovirus surveillance—United States, 1970–2005. MMWR Surveill Summ. 2006; 55(8):1–20. doi: ss5508a1.

(5) National Collaborating Centre for Infectious Diseases. Disease debrief: EV-D68. Updated 2014 [cited 2014 Dec]. http://www.nccid.ca/disease-debrief-ev-d68.

(6) Imamura T, Fuji N, Suzuki A, et al. Enterovirus 68 among children with severe acute respiratory infection, the Philippines. Emerg Infect Dis. 2011; 17(8):1430–5. doi: 10.3201/eid1708.101328.

(7) Kaida A, Kubo H, Sekiguchi J, et al. Enterovirus 68 in children with acute respiratory tract infections, Osaka, Japan. Emerg Infect Dis. 2011; 17(8):1494–7. doi: 10.3201/eid1708.110028.

(8) Ikeda T, Mizuta K, Abiko C, et al. Acute respiratory infections due to enterovirus 68 in Yamagata, Japan between 2005 and 2010. Microbiol Immunol. 2012;56(2):139–43. doi: 10.1111/j.1348-0421.2012.00411.x.

(9) Meijer A, Benschop KS, Donker GA, van der Avoort HG. Continued seasonal circulation of enterovirus D68 in the Netherlands, 2011–2014. Eurosurveillance. 2014; 19(42). http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20935

(10) Meijer A, van der Sanden S, Snijders BE, et al. Emergence and epidemic occurrence of enterovirus 68 respiratory infections in the Netherlands in 2010. Virology. 2012; 423(1):49–57. doi: 10.1016/j.virol.2011.11.021.

(11) Jacobson LM, Redd JT, Schneider E, et al. Outbreak of lower respiratory tract illness associated with human enterovirus 68 among American Indian children. Pediatr Infect Dis J. 2012;31(3):309–12. doi: 10.1097/INF.0b013e3182443eaf.

(12) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Clusters of acute respiratory illness associated with human enterovirus 68—Asia, Europe, and United States, 2008–2010. MMWR. 2011; 60(38):1301–4. doi: mm6038a1.

(13) Midgley CM, Midgley CM, Selvarangan R, et al. Severe respiratory illness associated with enterovirus D68—Missouri and Illinois, 2014. MMWR. 2014; 63(36):798–9.

(14) Hasegawa S, Hirano R, Okamoto-Nakagawa R, Ichiyama T, Shirabe K. Enterovirus 68 infection in children with asthma attacks: Virus-induced asthma in Japanese children. Allergy. 2011; 66(12):1618–20. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02725.x.

(15) Human enterovirus D68 North America (20): Update. ProMED. 2014 Dec 15. Archive No. 20141215.3035008. http://www.promedmail.org/direct.php?id=3035008

(16) Pastula DM, Aliabadi N, Haynes AK, et al. Acute neurologic illness of unknown etiology in children—Colorado, August–September 2014. MMWR. 2014; 63(40):901–2. doi: mm6340a5.

(17) Fonseca K, Kellner JD., Talbot J, et al. Human enterovirus 68—Canada: (Alberta). ProMED. 2014 Sep 16 [cited 2014 Dec]. Archive No. 20140916.2775534. http://www.promedmail.org/direct.php?id=2775534

(18) Murti M, Pollock S, Krajden M, Tang P, Chambers C, Skowronski D. Polio-like illness—North America: Canada (British Columbia). 2014 Sep 30 [cited 2014 Dec 29]. http://www.promedmail.org/direct.php?id=2819618

(19) Nix WA, Oberste MS, Pallansch MA. Sensitive, seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. J Clin Microbiol. 2006;44(8):2698–704. doi: 44/8/2698.

(20) Rahamat-Langendoen J, Riezebos-Brilman A, Borger R, et al. Upsurge of human enterovirus 68 infections in patients with severe respiratory tract infections. J Clin Virol. 2011; 52(2):103–6. doi: 10.1016/j.jcv.2011.06.019.

(21) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Enterovirus D68 (EV-D68) 2014 outbreak strain-specific real-time reverse transcription / polymerase chain reaction (rRT-PCR) assay instructions-Version 10/14/2014 [cited 2014 Dec 30]. http://www.cdc.gov/non-polio-enterovirus/downloads/EV-D68-RT-PCR-protocol.pdf

(22) Statistics Canada. Table 051-0001—Estimates of population, by age group and sex for July 1, Canada, Provinces and Territories, annual (persons unless otherwise noted). CANSIM. (disponible en français: http://www5.statcan.gc.ca/cansim/a26?id=510001&retrLang=fra&lang=fra)

(23) Public Health Ontario. General test requisition [cited 2014 Dec 23]. http://www.publichealthontario.ca/en/eRepository/General_test_fillable_requisition.pdf

(24) Enterovirus targets children in central United States. Medical Laboratory Observer. 2014; 46(10):6.

(25) Baum SG. Severe respiratory illness associated with EV-D68. NEJM Journal Watch. Infectious Diseases. 2014:n/a. doi: http://dx.doi.org/10.1056/nejm-jw.NA35680.

(26) Dietz V, Andrus J, Olive JM, Cochi S, de Quadros C. Epidemiology and clinical characteristics of acute flaccid paralysis associated with non-polio enterovirus isolation: The experience in the Americas. Bull World Health Organ. 1995; 73(5):597–603.

(27) Renois F, Bouin A, Andreoletti L. Enterovirus 68 in pediatric patients hospitalized for acute airway diseases. J Clin Microbiol. 2013; 51(2):640–3. doi: 10.1128/JCM.02640-12.

(28) Oberste MS, Penaranda S, Rogers SL, Henderson E, Nix WA. Comparative evaluation of taqman real-time PCR and semi-nested VP1 PCR for detection of enteroviruses in clinical specimens. J Clin Virol. 2010;49(1):73–74. doi: 10.1016/j.jcv.2010.06.022.

Résumé du programme Surveillance de l'influenza : 8 au 14 février 2015 (semaine 6)

Lee L[1]*, Saboui M[1], Mersereau T[1]

[1] Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa (Ontario)

* Auteure-ressource : Liza.Lee@phac-aspc.gc.ca

Résumé

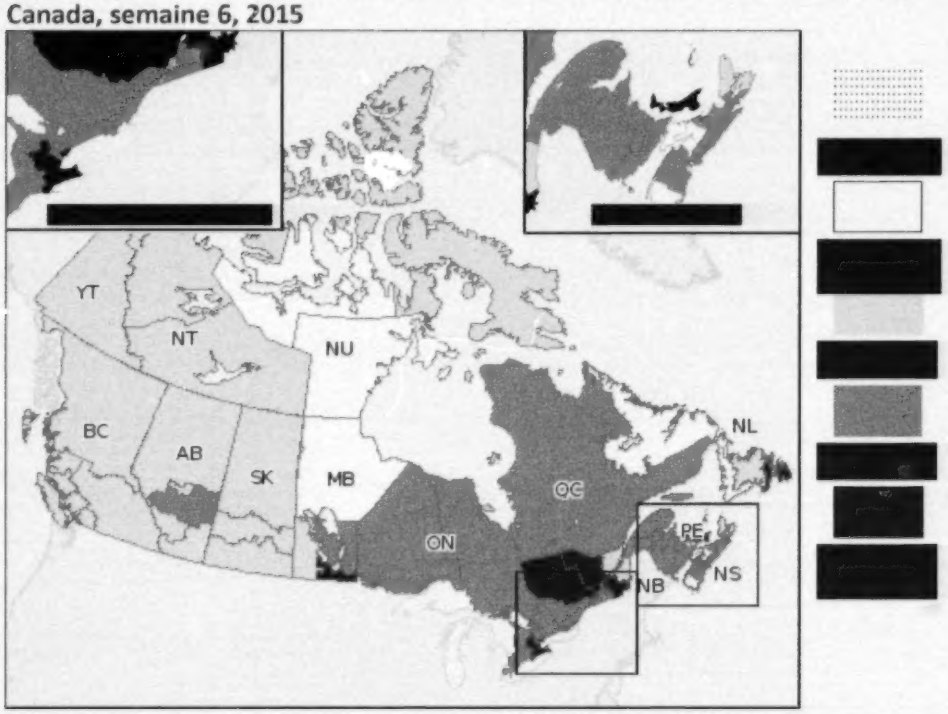
Objectif : fournir un résumé du rapport hebdomadaire *Surveillance de l'influenza* portant sur l'activité grippale au Canada, pour la semaine du 8 au 14 février 2015.

Méthodologie : Le programme *Surveillance de l'influenza* consiste en un réseau de laboratoires sentinelles, de cabinets sentinelles de soins primaires, de ministères provinciaux et territoriaux de la Santé et d'hôpitaux sentinelles qui publient des rapports sur les sept indicateurs principaux de la grippe au pays sur une base hebdomadaire. L'information est regroupée par le programme *Surveillance de l'influenza* et est diffusée dans des rapports produits chaque semaine pendant la saison active de la grippe et toutes les deux semaines durant la période de faible activité.

Résultats : Au cours de la semaine 6, les niveaux régionaux d'activité grippale ont diminuépour six indicateurs de surveillance. Sept régions ont signalé une activité étendue : Ontario (2), Québec (2), Manitoba (1), Île-du-Prince-Édouard (1) et Terre-Neuve (1). Vingt-et-une régions ont signalé une activité localisée : Nouveau-Brunswick (7), Nouvelle-Écosse (5), Ontario (5), Alberta (1) et Manitoba (1), et vingt-deux régions ont signalé une activité sporadique. Le taux de consultations national pour le syndrome grippal a diminué par rapport à la semaine précédente pour passer à 44,5 consultation par 1 000 habitants, ce qui est supérieur aux niveaux attendus pour la semaine 6. Un total de 74 éclosions ont été signalées cette semaine et la majorité des éclosions cette saison ont été déclarées dans des établissements de soins de longue durée (ESLD). Les détections de cas de grippe en laboratoire ont diminué par rapport à la semaine précédente, passant de 1874 à la semaine 5 à 1625 à la semaine 6. Le nombre de tests positifs détectant le virus respiratoire syncytial (VRS) a diminué à 914 détections, ce qui représente 196 cas de moins que le nombre de détections du VRS à la semaine 5; le VRS demeure au deuxième rang parmi les virus les plus souvent détectés, après le virus de la grippe. À ce jour, 4817 hospitalisations dues à la grippe et 342 décès ont été signalés par l'entremise du système de surveillance national des cas graves, la majorité touchant des adultes âgés de 65 ans et plus. Au cours de la saison 2014-2015, le Laboratoire national de microbiologie (LNM) a caractérisé 194 virus grippaux et a constaté que la majorité des échantillons de la grippe A (H3N2) testés à ce jour ne présentent pas une concordance optimale avec la souche du vaccin; cependant, tous les virus soumis à des tests de résistance étaient sensibles à l'oseltamivir et au zanamivir. Deux études canadiennes, l'une menée par le Réseau Sentinelle des médecins de surveillance (SPSN) et l'autre par le Réseau canadien des registre d'immunisation (RCRI), ont examiné les données de mi- saison sur l'efficacité du vaccin anti-grippal actuel au Canada. Les deux études ont observé une protection faible ou nulle contre le virus A(H3N2). (Voir Actualités sur les maladies infectieuses).

Conclusion : Le virus A(H3N2) continue d'être le type de grippe le plus répandu touchant la population canadienne. Autant dans les détections en laboratoire que dans les hospitalisations et les décès, la majorité des cas ont été signalés chez des personnes âgées de 65 ans ou plus. Les tendances de nombreux indicateurs, tels que les détections en laboratoire et les éclosions, ont été semblables à celles de la saison 2012-2013 dominée par la grippe A(H3N2). Le SPSN et le RCRI rapportent que la majorité des échantillons de la grippe A(H3N2) en circulation ne présentent pas une concordance optimale avec la souche du vaccin. Finalement, plusieurs indicateurs sont en baisse continue depuis la semaine 1, ce qui indique que le pic de la saison grippale 2014-2015 a eu lieu durant cette semaine 1. Le système de surveillance du programme *Surveillance de l'influenza* continuera à surveiller l'activité grippale durant tout le reste de la saison 2014-2015 et publiera ses résultats dans le rapport *Surveillance de l'influenza*.

Figure 1. Carte de l'activité grippale globale de la grippe/syndrome grippal par province et territoire, Canada, semaine 6, 2015



Note : Les niveaux d'activité grippale et pseudogrippale, tels qu'ils sont représentés sur cette carte, sont attribués et enregistrés par les ministères de la Santé provinciaux et territoriaux. Ceci est basé sur les confirmations de laboratoire, les taux de consultation de syndrome grippal des médecins sentinelles et les éclosions. Les définitions détaillées des différents niveaux d'activité, ainsi que les cartes des semaines précédentes, y compris toute mise à jour rétrospective, sont disponibles sur le site Web de Surveillance de l'influenza.

Remerciement

Les auteurs désirent transmettre leurs remerciements sincères aux partenaires du programme de Surveillance de l'influenza, qui ont participé au programme de Surveillance de l'influenza au cours de la saison grippale de 2014-2015, y compris les autorités sanitaires provinciales et territoriales, les médecins et les laboratoires sentinelles, le réseau IMPACT, le réseau PCIRN-SOS, le LNM et le CMIOAEZ.

Conflit d'intérêts

Aucun

Financement

Aucun

Référence

(1) Agence de la santé publique du Canada. Surveillance de l'influenza : 8 au 14 février 2015 (semaine 6). http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/14-15/index-fra.php

Surveillance nationale des entérovirus non poliomyélitiques au Canada : pourquoi est-ce important?

Booth TF[1, 2]*, Grudeski E[1], McDermid A[1, 2]

[1] Laboratoire national de microbiologie, Agence de la santé publique du Canada, Winnipeg (Manitoba)
[2] Département de microbiologie médicale, Université du Manitoba, Winnipeg (Manitoba)

*Auteur-ressource : Tim.booth@phac-aspc.gc.ca

Résumé

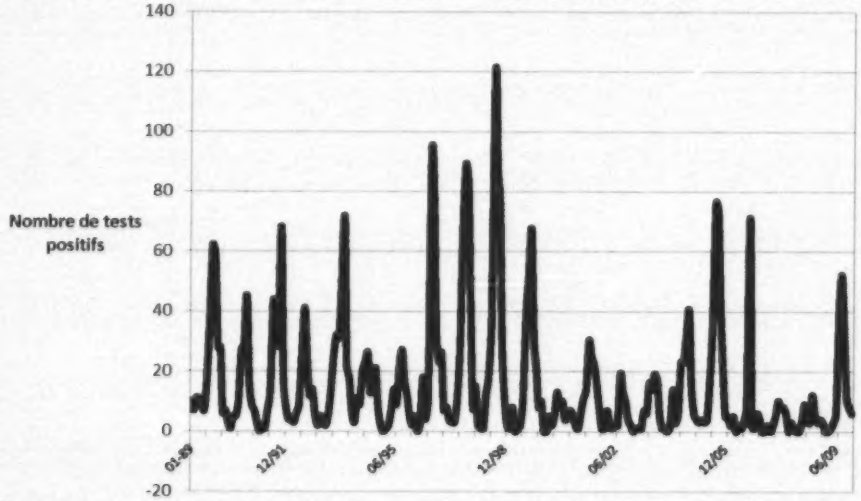
Une éclosion à grande échelle de l'entérovirus D68 (EV-D68) a été détectée en association avec une maladie respiratoire chez l'enfant partout au Canada et aux États-Unis à l'automne 2014. La majorité des cas étaient d'intensité légère, mais certains ont été associés à des problèmes de santé plus graves nécessitant une hospitalisation, dont des cas s'accompagnant de symptômes neurologiques, y compris la paralysie, de même que trois décès en Colombie-Britannique. L'EV-D68 figure parmi de nombreux entérovirus, dont les virus Coxsackie, les échovirus et le poliovirus. À part le vaccin contre le poliovirus, aucun autre n'est offert pour prévenir les infections entérovirales, et aucun médicament antiviral n'a été approuvé pour les traiter. Plus de 46 sérotypes en circulation au Canada ont été identifiés au cours des 25 dernières années. Jusqu'en 2014, l'EV-D68 était rare. Le génotypage effectué systématiquement par le Laboratoire national de microbiologie (LNM) du Canada a permis d'identifier seulement 85 isolats de l'EV-D68 entre 1991 et 2013, alors que 282 isolats ont été détectés entre juillet et octobre 2014. La complexité de l'épidémiologie de ces entérovirus démontre la nécessité d'en effectuer le génotypage, en vue de détecter les éclosions dans l'espace et dans le temps, de déterminer l'incidence relative et les effets de ceux-ci sur la population de même que pour enquêter sur les tendances évolutionnaires, notamment les événements de recombinaison, car on estime que celles-ci jouent un rôle important dans la variation des souches et l'apparition de souches épidémiques. En particulier, il est important d'effectuer des tests virologiques lors de cas inhabituels de paralysie chez l'enfant et de procéder au génotypage ainsi qu'au séquençage de tout virus identifié. On encourage la soumission d'échantillons (cultures virales, selles, liquide céphalorachidien ou échantillons des voies respiratoires) de ce type de cas au LNM.

Introduction

L'entérovirus D68 (EV-D68) a retenu l'attention du public aux mois d'août et d'octobre 2014 lorsqu'une éclosion à grande échelle a été détectée en association avec une maladie respiratoire chez l'enfant partout au Canada et aux États-Unis (1–6). D'intensité légère, la majorité des cas comprenaient des symptômes pseudogrippaux, tels que la fièvre, la toux, la rhinite, la pharyngite, la bronchite et la myalgie. Une partie de ces cas d'infection à EV-D68 ont été associées à une maladie plus grave nécessitant une hospitalisation. Parmi les cas d'hospitalisation, on compte la pneumonie, la bronchiolite et les difficultés respiratoires; l'asthme sous-jacent semblait par ailleurs être le principal facteur de risque. Certains cas ont présenté des symptômes neurologiques, y compris la paralysie, et trois décès ont été signalés en Colombie-Britannique (6). Aux États-Unis, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC), qui ont analysé environ 2 600 échantillons d'EV-D68 à la fin de l'été 2014, ont trouvé qu'environ 36 % d'entre eux présentaient le virus; parmi les cas d'infection, 12 patients sont décédés et la présence du virus a été confirmée chez 1 152 patients vivant dans 49 États (7). Au Canada, le Laboratoire national de microbiologie (LNM) a analysé 970 échantillons d'EV-D68 et identifié 282 cas positifs du mois d'août au mois d'octobre 2014. Cela donne à penser que l'éclosion d'EV-D68 aux États-Unis pourrait être liée à l'augmentation du nombre de cas de myélite flasque aiguë, une maladie neurologique inexpliquée qui entraîne la faiblesse des membres chez l'enfant et qui a coïncidé avec la détection accrue de l'EV-D68 (8). L'objectif de cet article consiste à fournir un aperçu de la complexité de l'étiologie et de l'épidémiologie des maladies entérovirales autres que la poliomyélite, ainsi qu'à déterminer les raisons pour lesquelles il est important de surveiller ce groupe d'infections. Il faudra effectuer une surveillance épidémiologique fondée sur des analyses de laboratoire, en vue de vérifier les liens possibles entre l'infection entérovirale et les maladies paralytiques qui apparaissent.

Les entérovirus appartiennent à la famille des picornavirus, un vaste groupe de divers virus à petit acide ribonucléique (ARN) caractérisés par un seul brin d'ARN génomique positif; cette famille comprend quatre espèces principales – A, B, C et D. Les souches du poliovirus font partie du groupe C (9). Le poliovirus partage donc de nombreuses caractéristiques biochimiques et physiques avec d'autres entérovirus humains (p. ex. les virus Coxsackie, les échovirus et les rhinovirus, ces derniers étant ceux qui causent le rhume). Les entérovirus non poliomyélitiques causent de nombreux syndromes cliniques, en particulier la maladie infectieuse pieds-mains-bouche, la méningite à liquide clair, la paralysie flasque, la myocardite, la pneumonie et la maladie respiratoire, la fièvre, la gastro-entérite, l'hépatite et la pancréatite. La plupart de ces infections touchent les enfants de manière disproportionnée, et nombre d'entre elles sont mortelles. Il est aussi probable que les infections entérovirales soient hautement sous-diagnostiquées, car les tests de laboratoire ne sont pas souvent réalisés. À part le vaccin contre le poliovirus, aucun autre n'est offert pour prévenir les infections entérovirales, et aucun médicament antiviral n'a été approuvé pour les traiter. Au Canada, comme dans de nombreuses autres régions tempérées du monde, la période de pointe des infections entérovirales a lieu vers la fin de l'été ainsi qu'au cours des premiers mois de l'automne (**Figure 1**). Les entérovirus sont habituellement transmis par voie fécale/orale, par l'intermédiaire d'eau contaminée et lors de contacts étroits avec les personnes infectées. Les entérovirus peuvent être détectés dans des échantillons de selles, des échantillons provenant des voies respiratoires ainsi que dans des échantillons de liquide céphalorachidien de personnes infectées (10). De nombreux entérovirus, y compris l'EV-D68, sont également évacués dans les sécrétions respiratoires, ce qui tend à indiquer que les voies respiratoires seraient aussi ciblées par la transmission de l'EV-D68. Jusqu'à présent, l'on n'a jamais signalé la présence d'EV-D68 dans le système nerveux, qui pourrait fournir un mécanisme hypothétique pour expliquer la possibilité des effets neuropathogènes, y compris la paralysie.

Figure 1 : Variations saisonnières des infections échovirales au Canada, de 1990 à 2009[a]



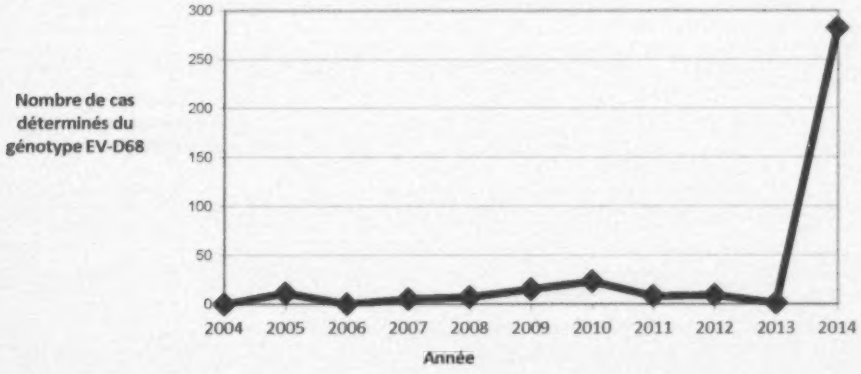
[a]Données mensuelles de tests positifs d'après le Programme canadien de déclaration des maladies à virus (11).

Surveillance des entérovirus au Canada et l'apparition de l'EV-D68

L'EV-D68 a rarement été identifié au Canada entre 1990 et 2014. Le génotypage systématiquement effectué par le National Centre for Enteroviruses au Laboratoire national de microbiologie de l'Agence de la santé publique du Canada a permis d'identifier seulement 85 isolats d'EV-D68, alors que 282 cas positifs sur 970 échantillons testés ont été observés entre juillet et octobre 2014 (**Figure 2**). L'EV-D68 est habituellement associé à des infections respiratoires et à des maladies s'apparentant à un rhume d'intensité légère, mais selon certains, on le signale parfois en association avec des maladies respiratoires plus aiguës chez l'enfant et, rarement, en association avec une maladie du système nerveux central (12). Des éclosions d'infections à EV-D68 chez l'enfant ont été détectées en 2009 et en 2010 en de nombreux endroits du monde entier (12–19). Au Canada, certaines données

issues du génotypage effectué en laboratoire indiquent que des éclosions mineures d'EV-D68 sont aussi survenues durant les années 2009 (15 cas) et 2010 (23 cas) (**Figure 2**).

Figure 2 : Nombre de cas d'infections à EV-68 identifiés au Canada par génotypage moléculaire au Laboratoire national de microbiologie, de 2004 à 2014



Le LNM effectue systématiquement le génotypage des échantillons d'entérovirus dans le cadre de ses services diagnostiques; ces tests présentent aussi l'avantage de fournir des données de surveillance sur l'incidence de différents sérotypes entéroviraux au Canada au fil des ans, en plus de permettre d'identifier rapidement toute éclosion inhabituelle. Plus de 46 sérotypes fréquemment en circulation au Canada ont été identifiés au cours des 25 dernières années. Les données sur les 20 entérovirus les plus fréquents apparaissent dans le **Tableau 1**. Une analyse annuelle comparative montre les sommets et les creux périodiques de chacun des sérotypes : l'échovirus 30 est l'entérovirus non poliomyélitique le plus couramment en circulation au Canada. On a d'ailleurs connu des éclosions majeures de celui-ci en 1998, en 2006 et en 2009. Il y a eu une éclosion des l'échovirus 7 en 2002 et la présence de l'échovirus 5 était à son sommet en 2007. Le virus Coxsackie A16 (CV-A16) représente la cause la plus courante de la maladie infectieuse pieds-mains-bouche et le CV-A9, qui est aussi couramment en circulation au Canada, est associé à ces éclosions de maladie. C'est d'ailleurs au cours de l'année 2003 qu'on l'a identifié le plus souvent en laboratoire.

Tableau 1 : Nombre d'isolements de virus pour les 20 génotypes entéroviraux les plus prévalents au Canada de 1991 à 2013 relevé dans le cadre de la surveillance menée par le National Centre for Enteroviruses, Laboratoire national de microbiologie

Sérotype entéroviral	Nombre total d'isolements	% du total
Échovirus 30 (E-30)	408	15,5
Virus Coxsackie A16 (CV-A16)	196	7,
Échovirus 11 (E-11)	183	6,9
Virus Coxsackie (CV-A9)	177	6,7
Échovirus 18 (E-18)	149	5,6 %
Échovirus 25 (E-25)	137	5,2
Échovirus 9 (E-9)	116	4,4
Virus Coxsackie (CV-B4)	111	4,2
Virus Coxsackie (CV-B3)	104	3,9
Entérovirus A71 (EV-A71)	101	3,8
Virus Coxsackie (CV-B2)	98	3,7
Virus Coxsackie (CV-B5)	97	3,6
Échovirus 6 (E-6)	97	3,6
Entérovirus D68 (EV-D68)	85	3,2
Échovirus 7 (E-7)	83	3,1
Virus Coxsackie (CV-B1)	80	3,0
Échovirus 5 (E-5)	77	2,9
Échovirus 4 (E-4)	58	2,2
Échovirus 22	45	1,7
Échovirus 3 (E-3)	34	1,3

À la défense de la surveillance

Le génotypage est nécessaire en raison de la complexité de l'épidémiologie de ces entérovirus liée tant à la grande variété des génotypes présents dans la population qu'aux diverses maladies qui y sont associées. L'objectif consiste à détecter les éclosions dans l'espace et dans le temps, afin d'en déterminer l'incidence relative et les effets sur la population. De plus, cette surveillance renseigne sur les infections nouvelles, telles que celles à EV-A71 et à EV-D68, en plus d'offrir la possibilité de suivre l'évolution génétique des souches pouvant être associées à une augmentation de la pathogénicité. En particulier, il sera important d'effectuer des tests virologiques lors de cas inhabituels de paralysie chez l'enfant et de procéder au génotypage ainsi qu'au séquençage de tout virus identifié. Nous encourageons la soumission d'échantillons obtenus dans de tels cas à l'équipe responsable des entérovirus au LNM. Idéalement, ces échantillons seraient des cultures virales, mais le liquide céphalorachidien, les selles et les échantillons provenant des voies respiratoires conviennent également. Nous devons également demeurer vigilants à l'égard du poliovirus, maintenant que nous nous trouvons à un moment décisif en ce qui a trait à l'éradication de la poliomyélite à l'échelle mondiale.

Paralysie flasque aiguë et entérovirus non poliomyélitique

La paralysie flasque aiguë correspond à l'apparition soudaine d'une réduction du tonus musculaire et d'une faiblesse musculaire sans cause apparente (telle qu'un traumatisme). Elle se caractérise habituellement par des membres relâchés et souples ainsi que par un manque de force nécessaire au mouvement et au contrôle des muscles. Celle-ci pourrait être causée par le syndrome de Guillain-Barré (un trouble auto-immun touchant le système nerveux périphérique) ainsi que par un certain nombre d'agents, y compris le poliovirus, des entérovirus non poliomyélétiques, des échovirus, l'adénovirus, le virus du Nil occidental ou encore par une infection à *Campylobacter*. Tout le corps peut être touché – et non seulement les membres –, ce qui pourrait entraîner de difficultés à respirer, la suffocation et la mort. Ainsi, un syndrome clinique très vaste, la paralysie flasque aiguë peut avoir un éventail de différentes causes et s'apparenter à d'autres syndromes neurologiques, notamment la myélite transverse ou antérieure et la névrite traumatique (20).

C'est un fait bien connu que les entérovirus non poliomyélitiques, tels que les virus Coxsackie, les échovirus et nombre d'autres entérovirus, dont les types 70, 71, 89, 90, 91, 96, 99, 102 et 114, sont associés à de nombreuses manifestations neurologiques cliniques, telles que l'encéphalite, la méningite et la maladie paralytique, y compris des syndromes s'apparentant à la paralysie flasque aigu (21). Parmi ces virus, on a remarqué que l'EV-A71 était le plus couramment associé à la paralysie flasque d'origine autre que le poliovirus (20) ainsi qu'à des maladies neurologiques, notamment l'encéphalomyélite mortelle (22). L'EV-A71 est apparu durant les années 1990 comme un agent causant d'importantes éclosions périodiques de la maladie infectieuse pieds-mains-bouche chez l'enfant en Chine et dans d'autres parties d'Asie (23), et les sous-génotypes viraux en cause dans ces éclosions se sont également propagés en Asie du Sud-Est et en Australie. Une éclosion de l'EV-A71 à Taiwan en 1998 a causé 1,5 million d'infections et entraîné 78 décès (23). Une éclosion particulièrement importante de l'EV-A71 est survenue en Chine en 2009; même si le nombre total de cas n'a pas été signalé dans l'ensemble des provinces, il est apparu clair qu'une petite proportion de ceux-ci ont présenté des complications graves, notamment des symptômes neurologiques, et ont entraîné la mort (24). Néanmoins, les cas graves d'infection à l'EV-A71, en particulier ceux qui ont des atteintes neurologiques, sont relativement rares, et la plupart des enfants touchés se rétablissent entièrement. Les antiviraux efficaces contre cette classe de virus sont encore au stade de développement. Des efforts sont déployés pour mettre au point des vaccins afin de lutter contre les éclosions d'EV-A71 toujours en cours en Asie. En plus des éclosions de la maladie infectieuse pieds-mains-bouche, les infections causées par des entérovirus autres non poliomyélitiques causent probablement aussi environ 50 % de tous les cas de méningite à liquide clair (25). Par conséquent, nous disposons déjà d'un grand nombre de données selon lesquelles les infections entérovirales peuvent provoquer des maladies neurologiques, y compris la paralysie.

Une étude pilote menée au Canada durant le mois de septembre 2014 dans sept provinces et territoires a permis de recueillir des données épidémiologiques provenant de 268 cas d'hospitalisation causés par une infection à EV-D68, parmi lesquels seulement 3 cas neurologiques ont été observés et aucun décès n'a été constaté (26). La rareté de ces cas neurologiques signifie que des études populationnelles beaucoup plus vastes devront être menées pour étudier davantage le lien possible entre l'EV-D68 et la paralysie. Mis à part la poliomyélite, les autres infections entérovirales constituent une difficulté, car leur déclaration n'est pas obligatoire au Canada, de sorte que le véritable nombre de cas confirmés en laboratoire ne peut être obtenu. De plus, la véritable incidence des infections est probablement beaucoup plus élevée que le nombre de cas confirmés en laboratoire, car la majorité des infections ne sont jamais soumis à des tests virologiques. Ainsi, il sera important de poursuivre cette surveillance améliorée au cours de la prochaine saison des entérovirus afin de déterminer le retour de l'EV-D68 en 2015 et, dans l'affirmative, de mesurer son effet sur la population, en particulier les enfants. Des cas plus graves d'infection entérovirale non poliomyélitique pourraient également être repérés par l'intermédiaire du système canadien de surveillance de la paralysie flasque aiguë ou du programme national de surveillance des génotypes entéroviraux du LNM. Il est donc important de continuer à utiliser ces systèmes de surveillance virologique fondés sur des analyses de laboratoire afin de pouvoir détecter de nouvelles maladies entérovirales éventuelles au Canada.

Conclusion

L'identification des associations ou des liens de cause à effet entre les éclosions de maladies entérovirales et d'autres maladies plus graves, telles que la paralysie, présente des difficultés que seule une surveillance additionnelle à grande échelle permettrait de surmonter. Cela doit comprendre la collecte d'un grand ensemble de données cliniques et épidémiologiques, de même que des tests de laboratoire, dont le typage et le séquençage moléculaires des virus. Bien qu'il n'existe aucun lien établi entre l'EV-D68 et la paralysie chez l'enfant, il est bien connu que les entérovirus sont des agents associés aux maladies neurologiques et à la paralysie dans une petite proportion de cas d'infections. L'apparition d'un entérovirus, l'EV-D68, qui était autrefois rarement identifié en tant que cause de maladie, soit à titre d'agent pouvant causer des éclosions à grande échelle de maladies respiratoires d'intensité légère à grave, constitue un nouveau risque pour la santé, qui nécessite des études continues et une surveillance étroite. L'augmentation du nombre d'échantillons soumis au typage entéroviral et l'amélioration du niveau des données épidémiologiques cliniques contenues dans ces soumissions constituent une des prochaines étapes à suivre. Les échantillons idéaux pour effectuer les tests d'entérovirus sont les cultures virales, les selles, le liquide céphalorachidien, ou encore les écouvillons ou les aspirats provenant des voies respiratoires. La surveillance des entérovirus non poliomyélitiques contribue à améliorer la confiance du statut du Canada en tant que pays sans poliomyélite, à déterminer l'incidence et les effets des entérovirus sur la santé ainsi qu'à surveiller l'apparition de nouveaux agents pouvant poser un nouveau risque pour la santé, tels que les virus EV-D68 et EV-A71.

Remerciements

Les auteurs remercient Rhiannon Huzarewich, Lily MacDonald, Michelle Gusdal et Russel Mandes pour leur extraordinaire assistance technique. Nous soulignons également le soutien offert par les laboratoires de santé publique et des hôpitaux canadiens.

Financement

Le programme sur les entérovirus a été financé par l'Agence de la santé publique du Canada.

Conflit d'intérêts

Aucun.

Références

(1) Midgley CM, Jackson MA, Selvarangan R, Turabelidze G, Obringer E, Johnson D, et al. Severe respiratory illness associated with enterovirus D68—Missouri and Illinois, 2014. MMWR. 2014;63(36):798–9.

(2) Hasegawa S, Hirano R, Okamoto-Nakagawa R, Ichiyama T, Shirabe K. Enterovirus 68 infection in children with asthma attacks: Virus-induced asthma in Japanese children. Allergy. 2011;66(12):1618–20. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02725.x.

(3) Human enterovirus D68—North America (20): Update. ProMED. 2014 Dec 15. Archive No. 20141215.3035008. http://www.promedmail.org/direct.php?id=3035008

(4) Pastula DM, Aliabadi N, Haynes AK, et al. Acute neurologic illness of unknown etiology in children—Colorado, August–September 2014. MMWR. 2014;63(40):901–2. doi: mm6340a5 [pii].

(5) Fonseca K, Kellner JD, Talbot J, et al. Human enterovirus 68—Canada: (Alberta). ProMED. 2014 Sep 16 [cited 2015 Jan 6]. Archive No. 20140916.2775534. http://www.promedmail.org/direct.php?id=2775534

(6) BC Centre for Disease Control. British Columbia Influenza Surveillance Bulletin. Influenza Season 2014–15, Number 11, Weeks 51–52, December 14 to 27, 2014 [cited 2015 Jan 20]. http://www.bccdc.ca/NR/rdonlyres/B8298409-17F2-48B3-B146-519D40AB5A06/0/InfluBulletin_Number11_Weeks5152_201415.pdf

(7) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Enterovirus D68 in the United States, 2014 [updated 2014 Oct 14; cited 2015 Jan 6]. http://www.cdc.gov/non-polio-enterovirus/outbreaks/EV-D68-outbreaks.html

(8) Roos R, Center for Infectious Disease Research and Policy (CIDRAP). CDC: Link between polio-like illness and EV-D68 looks likely. CIDRAP News. 2014 Dec 2. http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2014/12/cdc-link-between-polio-illness-and-ev-d68-looks-likely

(9) van Regenmortel MHV, et al., editors. International Union of Microbiological Societies, Virology Division. Virus taxonomy: Seventh report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. San Diego: Academic Press; 2001.

(10) Jaramillo-Gutierrez G, Benschop KS, Claas EC, de Jong AS, van Loon AM, Pas SD, Pontesilli O, Rossen JW, Swanink CM, Thijsen S, van der Zanden AG, van der Avoort HG, Koopmans MP, Meijer A. September through October 2010 multi-centre study in the Netherlands examining laboratory ability to detect enterovirus 68, an emerging respiratory pathogen. J Virol Methods. 2013 Jun;190(1–2):53–62. doi: 10.1016/j.jviromet.2013.02.010. Epub 2013 Mar 1.

(11) Laboratory evidence of human viral and selected non-viral infections in Canada 1989 to 1996. CCDR. 1998 Oct;24S7. http://www.collectionscanada.gc.ca/webarchives/20071207052454/http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/98pdf/24s7e.pdf. Disponible en français:http://www.collectionscanada.gc.ca/webarchives/20071213051449/http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/98pdf/24s7f.pdf

(12) Kaida A, Kubo H, Sekiguchi J, et al. Enterovirus 68 in children with acute respiratory tract infections, Osaka, Japan. Emerg Infect Dis. 2011;17(8):1494–7. doi: 10.3201/eid1708.110028.

(13) Ikeda T, Mizuta K, Abiko C, et al. Acute respiratcry infections due to enterovirus 68 in Yamagata, Japan between 2005 and 2010. Microbiol Immunol. 2012;56(2):139–43. doi: 10.1111/j.1348-0421.2012.00411.x.

(14) Meijer A, Benschop KS, Donker GA, van der Avoort HG. Continued seasonal circulation of enterovirus D68 in the Netherlands, 2011–2014. Eurosurveillance. 2014 Oct 23;19(42). http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20935

(15) Meijer A, van der Sanden S, Snijders BE, et al. Emergence and epidemic occurrence of enterovirus 68 respiratory infections in the Netherlands in 2010. Virology. 2012;423(1):49–57. doi: 10.1016/j.virol.2011.11.021.

(16) Jacobson LM, Redd JT, Schneider E, et al. Outbreak of lower respiratory tract illness associated with human enterovirus 68 among American Indian children. Pediatr Infect Dis J. 2012;31(3):309–12. doi: 10.1097/INF.0b013e3182443eaf.

(17) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Clusters of acute respiratory illness associated with human enterovirus 68—Asia, Europe, and United States, 2008–2010. MMWR. 2011;60(38):1301–4. doi: mm6038a1.

(18) Imamura T, Fuji N, Suzuki A, et al. Enterovirus 68 among children with severe acute respiratory infection, the Philippines. Emerg Infect Dis. 2011;17(8):1430–5. doi: 10.3201/eid1708.101328.

(19) Ayscue P, Van Haren K, Sheriff H, Waubant E, Waldron P, Yagi S, Yen C, Clayton A, Padilla T, Pan C, Reichel J, Harriman K, Watt J, Sejvar J, Nix WA, Feikin D, Glaser C. Acute flaccid paralysis with anterior myelitis—California, June 2012–June 2014. MMWR. 2014 Oct 10;63(40):903–6.

(20) Rao CD, Yergolkar P, Shankarappa KS. Antigenic diversity of enteroviruses associated with nonpolio acute flaccid paralysis, India, 2007–2009. Emerg Infect Dis. 2012 Nov; 18(11). doi: 10.3201/eid1811.111457. http://dx.doi.org/10.3201/eid1811.111457

(21) Rhoades RE, Tabor-Godwin JM, Tsueng G, Feuer R. Enterovirus infections of the central nervous system. Virology. 2011 Mar 15;411(2):288–305. doi: 10.1016/j.virol.2010.12.014. Epub 2011 Jan 20.

(22) Lum LC, Wong KT, Lam SK, Chua KB, Goh AY, Lim WL, Ong BB, Paul G, AbuBakar S, Lambert M. Fatal enterovirus 71 encephalomyelitis. J Pediatr. 1998 Dec;133(6):795–8.

(23) Wu W-H, Kuo T-C, Lin Y-T, Huang S-W, Liu H-F, et al. Molecular epidemiology of enterovirus 71 infection in the central region of Taiwan from 2002 to 2012. PLoS One. 2013 Dec 13;8(12):e83711. doi:10.1371/journal.pone.0083711. http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0083711

(24) BBC News. China on alert as virus spreads. 2008 May 3 [cited 2015 Jan 6]. http://news.bbc.co.uk/2/hi/asia-pacific/7381741.stm

(25) Michos AG, Syriopoulou VP, Hadjichristodoulou C, Daikos GL, Lagona E, Douridas P, Mostrou G, Theodoridou M. Aseptic meningitis in children: Analysis of 506 cases. PLoS One. 2007 Aug 1;2(7):e674

(26) Edwin JJ, Reyes Domingo F, Booth TF, et al. Surveillance summary of hospitalized paediatric enterovirus D68 cases in Canada, September 2014. CCDR. 2015 Feb 20;41S1:2–8. Disponible en français: Résumé de la surveillance des cas pédiatriques d'entérovirus D68 hospitalisés au Canada, septembre 2014: RMTC. 2015 fév 20;41S1 :2-9.

Réseaux canadiens de recherche sur les vaccins : ressources sur la sécurité des vaccins pour le Canada

McCarthy J[1], Halperin SA[1, 2*], Bettinger JA[3, 4], Langley JM[1, 2], Crowcroft NS[5, 6], Deeks S[5, 6], Kwong JC[5-7], De Serres G[8, 9], Top K[1, 2], McNeil S[1, 10], Scheifele DW[3],
au nom des investigateurs du Réseau canadien de recherche sur l'immunisation (RCRI)

[1]Centre canadien de vaccinologie, Université Dalhousie, Centre de soins de santé IWK et Capital Health, Halifax (Nouvelle-Écosse).
[2]Département de pédiatrie, Université Dalhousie, Halifax (Nouvelle-Écosse)
[3]Département de pédiatrie, Institut de recherche sur l'enfant et la famille, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique)
[4]Centre d'évaluation des vaccins, BC Children's Hospital et Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique)
[5]Santé publique-Ontario, Toronto (Ontario)
[6]Dalla Lana School of Public Health, Université de Toronto, Toronto (Ontario)
[7]Institut des sciences d'évaluation clinique, Toronto (Ontario)
[8]Faculté de médecine, Université Laval, Québec (Québec)
[9]Institut national de santé publique du Québec, Montréal (Québec)
[10]Faculté de médecine, Université Dalhousie, Halifax (Nouvelle-Écosse)

* Auteur-ressource : **scott.halperin@dal.ca**

Résumé

Le Réseau de recherche sur l'influenza de l'Agence de la santé publique du Canada et des Instituts de recherche en santé du Canada (PCIRN), créé en 2009 dans le but de mener des recherches évaluatives afin d'éclairer la prise de décision dans le domaine de la santé publique, cède la place au Réseau canadien de recherche sur l'immunisation (RCRI), qui reprend le même mandat en l'élargissant à tous les vaccins, dont le vaccin antigrippal. Le RCRI regroupe plusieurs réseaux ayant pour vocation principale de mener des recherches dans le domaine de la sécurité des vaccins, des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI), de la réticence face à la vaccination, de l'efficacité des vaccins et de la couverture vaccinale. Ces réseaux comprennent : un réseau de réalisation d'essais cliniques, un réseau de laboratoires, un réseau de recherche en modélisation et en économie, un réseau de chercheurs spécialisés dans les sciences sociales et humaines, un réseau de surveillance de la sécurité des vaccins, un réseau de surveillance en milieu hospitalier, un réseau de cliniques chargées d'évaluer les ESSI graves et un réseau reliant les capacités de recherche vaccinale des organismes et services de santé publique en place dans les provinces. Le PCIRN a apporté son soutien au système de surveillance de la sécurité des vaccins du Canada et a facilité l'application des résultats de la recherche sur la sécurité vaccinale à l'élaboration de politiques. La surveillance de la sécurité des vaccins et la recherche dans le domaine de la sécurité vaccinale demeureront une priorité pour le tout nouveau Réseau canadien de recherche sur l'immunisation.

Introduction

Le Réseau de recherche sur l'influenza de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) et des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) (PCIRN) avait pour mission de consolider les acquis en matière d'évaluation des vaccins antigrippaux, d'accroître la capacité à tester rapidement les vaccins antigrippaux candidats, de développer des liens entre les chercheurs et les décideurs et de former des chercheurs spécialistes de la grippe. En 2013, l'ASPC et l'IRSC ont annoncé leur décision de financer la création d'un Réseau canadien de recherche sur l'immunisation (RCRI) ayant pour mandat de mener des recherches évaluatives sur les vaccins, notamment sur le vaccin antigrippal objet des efforts de recherche du PCIRN. Actuellement, le RCRI représente plus de 100 investigateurs venant de plus de 40 établissements canadiens, regroupant des experts spécialisés dans la recherche évaluative sur les vaccins, issus de disciplines variées. L'objectif du présent article est de

décrire la contribution apportée par le PCRIN à l'acquisition de connaissances en matière de sécurité des vaccins dans le passé et de voir comment le RCRI prendra le relais pour élargir ce mandat à l'avenir.

Aperçu du PCIRN et présentation des réseaux de recherche

Le PCIRN a été conçu en tant que « réseau de réseaux ». Depuis sa création en 2009, ce réseau a traité d'importantes questions ayant trait aux programmes de vaccination contre la grippe.

Réseau de réalisation d'essais cliniques

Le Réseau de réalisation d'essais cliniques, dont les centres sont répartis à Vancouver, Calgary, Winnipeg, Sudbury, Hamilton, Toronto, Ottawa, Montréal, Québec et Halifax, a la capacité de conduire, sur des groupes de grande taille et des groupes spécialisés, des essais cliniques rapides axés sur la sécurité des vaccins, l'immunogénicité et les mécanismes de l'immunité.

Réseau national canadien d'évaluation de la sécurité des vaccins (CANVAS)

Le Réseau national canadien d'évaluation de la sécurité des vaccins (CANVAS) collecte et analyse rapidement les données de sécurité recueillies sur des milliers de personnes vaccinées (adultes et enfants) afin de fournir des renseignements sur la sécurité des vaccins antigrippaux aux autorités sanitaires avant les semaines de base de la campagne annuelle de vaccination contre la grippe. Les participants sont recrutés auprès de cliniques de soins actifs et de cliniques de vaccination antigrippale de la santé publique dans cinq provinces. Ils reçoivent un bref sondage électronique huit jours après l'administration du vaccin. Le principal critère d'évaluation est la survenue de tout nouveau problème de santé ou l'aggravation d'une maladie existante qui est suffisamment grave pour engendrer l'absentéisme au travail ou à l'école, entraver les activités quotidiennes ou nécessiter une consultation médicale. En cas de signalement d'événements graves, un suivi par téléphone est effectué pour obtenir de plus amples détails. Un groupe témoin de participants non vaccinés est également recruté chaque année pour déterminer la fréquence de signalement d'événements dans un groupe non vacciné (la fréquence de référence).

Réseau de cliniques de vaccination spéciales du RCRI

Le Réseau de cliniques de vaccination spéciales est un réseau national établi dans 13 hôpitaux du Canada regroupant des cliniciens experts qui reçoivent des patients individuels ayant subi des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) ou présentant d'autres problèmes liés à la sécurité des vaccins que leur envoient des professionnels de la santé publique ou des cliniciens. Ce réseau a pour premier objectif de mettre en place des normes de soins cliniques et des pratiques exemplaires pour la prise en charge de ces patients. La normalisation des soins cliniques favorise la réalisation d'études observationnelles. Son deuxième objectif est d'établir une plate-forme de recherche pour la réalisation d'études sur les questions afférentes à la sécurité des vaccins.

Réseau de surveillance des cas graves (SOS)

Le Réseau de surveillance des cas graves (SOS) assure une surveillance active, chez des adultes canadiens, des cas de grippe nécessitant une hospitalisation. Cette surveillance couvre plus de 18 000 lits répartis dans 45 hôpitaux de 7 provinces. Le réseau SOS a pour mission de mesurer le fardeau de la maladie et d'évaluer l'efficacité des vaccins en ce qui concerne la prévention des hospitalisations et des décès liés à la grippe.

Réseau de mise en œuvre et d'évaluation des programmes de vaccination

Le Réseau de mise en œuvre et d'évaluation des programmes de vaccination mène des études de recherche appliquée, dans le domaine de la santé publique, afférentes à l'administration des vaccins contre la grippe. Les travaux de ce réseau prendront fin au terme de la période de financement du PCIRN.

Réseau de laboratoires de référence

Le Réseau de laboratoires de référence, qui regroupe cinq laboratoires sur l'ensemble du pays, est géré par des scientifiques compétents dans les domaines de la microbiologie, de la grippe et d'autres maladies infectieuses. Chaque scientifique dirige des programmes de recherche active au sein de son établissement tout en travaillant également pour le compte du secteur de la santé publique. Le réseau de laboratoires soutient le PCIRN dans ses activités d'analyse liées à la grippe et gère la banque de tissus biologiques du réseau.

Compte rendu des études sur la sécurité des vaccins réalisées par le PCIRN

Si le mandat de recherche sur la grippe du PCIRN est vaste, la recherche sur la sécurité des vaccins a été une priorité pour plusieurs de ses réseaux. À ce jour, le Réseau de réalisation d'essais cliniques a accompli huit essais cliniques, dont un grand nombre étaient axés sur la sécurité des vaccins. Les essais cliniques du PCIRN menés en 2009 sur le vaccin contre la grippe pandémique contenant un adjuvant visaient à mesurer les effets indésirables observés chez des groupes de population différents, notamment des adultes sains (1), des populations autochtones (2) et des personnes atteintes d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (3). En 2010, on craignait que l'administration du vaccin inactivé trivalent contre la grippe saisonnière contenant la souche de la grippe pandémique n'augmente le taux d'effets indésirables au point d'injection et d'effets systémiques chez les personnes ayant précédemment reçu le vaccin contre la grippe pandémique H1N1 contenant un adjuvant, en raison de la présence des taux très élevés d'anticorps pré-existants. Deux essais cliniques ont été menés, l'un auprès d'adultes et l'autre auprès d'enfants, dès la mise à disponibilité du vaccin. Les résultats de ces essais ont été présentés aux décideurs et aux planificateurs de programmes avant le déploiement des campagnes annuelles de vaccination contre la grippe (4, 5). Le PCIRN a également consacré une grande partie de sa recherche sur la sécurité à la vaccination contre la grippe des personnes allergiques aux œufs, les données fournies par le réseau ayant entraîné un profond remaniement des recommandations sur la vaccination (6, 7). L'issue fructueuse de ces études sur la sécurité a mené au développement du Réseau de cliniques d'immunisation spéciales qui poursuivra ses travaux sous l'égide du RCRI.

Le Réseau national canadien d'évaluation de la sécurité des vaccins a également contribué à l'accroissement des connaissances sur la sécurité des vaccins contre la grippe au cours de ces quelques dernières années (8, 9). Durant la saison 2013-2014, ce réseau a recruté un nombre record de répondants, soit plus de 35 000 adultes et parents d'enfants. Le taux de réponse a été de 61 % (n = 13 127) dans le groupe vacciné et de 50 % (n = 6 763) dans le groupe témoin. Les parents d'enfants âgés de 6 mois à 16 ans représentaient 12 % (n = 2 314) des participants. La majorité des participants n'ont signalé aucun effet sur leur santé (96 % des personnes vaccinées et 93 % des témoins). Dans le groupe témoin, 5 % des participants ont signalé un événement ayant entraîné l'absentéisme, entravé les activités quotidiennes ou nécessité une consultation médicale, alors que 2,5 % des participants vaccinés ont signalé ce type d'événements. Les événements restants (2 % dans le groupe témoin et 1,5 % chez les répondants vaccinés) ont été signalés comme étant gênants ou facilement tolérables. Indépendamment du statut de vaccination, les symptômes les plus souvent signalés chez les adultes et les enfants ont été d'origine respiratoire et gastro-intestinale; ils ont été plus fréquents dans le groupe témoin que chez les participants vaccinés. Chez les enfants, des changements dans les habitudes alimentaires ont été signalés plus souvent dans le groupe vacciné. Aucun décès ni aucune hospitalisation n'ont été signalés dans le groupe témoin ni chez les répondants vaccinés. Moins de 1 % des répondants vaccinés (0,4 %) et 1 % des témoins ont signalé avoir consulté un médecin pour leurs symptômes; le taux de visites au service des urgences étant identique dans les deux groupes parmi ces répondants (0,53/1 000 participants). Malgré une capacité à détecter des événements survenant à un taux inférieur à 1/1 000, nous n'avons observé aucun signe de problèmes de sécurité associé aux vaccins antigrippaux administrés entre 2013 et 2014, ni chez les adultes, ni chez les enfants. En cas de détection d'un tel signe, le Réseau national canadien d'évaluation de la sécurité des vaccins a la capacité de se mettre en rapport avec les autorités sanitaires et d'effectuer un suivi approfondi.

Après l'autorisation de mise sur le marché du vaccin contre la grippe pandémique avec adjuvant au Canada, en 2009, et durant les campagnes d'immunisation de 2010-2011, le Réseau de surveillance des cas graves a mené une surveillance active axée sur la détection de certains effets secondaires d'un intérêt particulier. Les observateurs chargés de la surveillance dans l'ensemble des hôpitaux participants ont passé en revue, chaque jour, la totalité des admissions aux services médicaux, aux unités de soins intensifs et aux services d'hématologie et de neurologie à la recherche de patients admis pour cause de syndrome de Guillain-Barré, de purpura thrombocytopénique idiopathique (PTT) ou d'encéphalite correspondant aux définitions de cas établies par Brighton Collaboration et dont les symptômes étaient apparus dans les six semaines de l'administration du vaccin antigrippal. Aucun cas d'ESSI n'a été détecté dans les hôpitaux participants au cours de la période de surveillance.

Aperçu du RCRI et présentation des réseaux

À l'image du PCIRN, le RCRI sera un « réseau de réseaux ». Étant donné que le financement du PCIRN prend fin en 2015, plusieurs de ses infrastructures de réseau seront intégrées dans le RCRI qui comprendra également plusieurs nouveaux réseaux afin d'être en mesure de répondre aux besoins de son mandat élargi.

L'intégration du réseau de cliniques d'immunisation spéciales au RCRI se fera tout naturellement. Le réseau de cliniques d'immunisation spéciales a été créé durant la période de renouvellement du PCIRN, ayant été conçu pour évaluer les ESSI liés à tous les vaccins, et pas seulement au vaccin antigrippal, selon une méthode normalisée. La première année de sa création, les investigateurs ont passé en revue les publications traitant du risque de récurrence des ESSI et rédigé un guide de prise en charge clinique. Le réseau recrute actuellement des patients pour une étude de base visant à évaluer les risques que présentent la revaccination de patients ayant subi un ESSI et l'administration de vaccins à des patients présentant des affections sous-jacentes susceptibles de constituer une contre-indication manifeste.

Pour le Réseau de réalisation d'essais cliniques, le passage du PCIRN au RCRI ne posera pas de problèmes étant donné que tous les centres possèdent le savoir-faire requis pour mener des essais cliniques sans rapport avec le vaccin antigrippal.

Le Réseau de surveillance des cas graves passera du PCIRN au RCRI, apportant à ce dernier ses activités de surveillance en milieu hospitalier et sa capacité à mesurer l'efficacité des vaccins. Si sa vocation principale était de décrire le fardeau de la grippe et l'efficacité du vaccin antigrippal contre les cas graves de la maladie, ce réseau de surveillance a cependant déjà bénéficié de fonds de l'industrie pour mesurer le fardeau de la méningococcie invasive, de la pneumonie acquise dans la collectivité et de la pneumococcie invasive chez les adultes.

Bien que le Réseau national canadien d'évaluation de la sécurité des vaccins ait été créé à l'origine pour évaluer la sécurité des vaccins dans les suites immédiates de la mise en œuvre des campagnes annuelles de vaccination contre la grippe, il sera fait appel à ses services pour mener des études sur la sécurité d'autres vaccins administrés dans ces cohortes ainsi que pour évaluer la réticence face à la vaccination et l'efficacité des vaccins.

Le Réseau de laboratoires de référence passera du PCIRN au RCRI et continuera d'assurer la gestion active d'une réserve archivée d'échantillons sériques et d'autres échantillons biologiques collectés par les réseaux du RCRI, laquelle réserve sera accessible aux investigateurs pour mener de futures études. Ce réseau comprendra également le Réseau d'évaluation de l'immunité des Canadiens et du risque d'épidémie (iCARE). Le Réseau de laboratoires de référence couvre cinq provinces et coordonne l'appariement des capacités d'analyse des laboratoires universitaires et de santé publique participants aux besoins des projets du RCRI.

Réseau collaboratif provincial

Le Réseau collaboratif provincial est un nouveau réseau créé par le RCRI dans le but de tirer profit des importantes capacités de recherche des organismes de santé publique et autres services de santé des provinces et de fournir un cadre favorable à la réalisation concertée d'études de recherche appliquée évaluatives et programmatiques dans le domaine de la santé publique. Le réseau mettra au point des protocoles communs pour évaluer la sécurité des vaccins, leur efficacité et la couverture vaccinale, reposant notamment sur l'utilisation des données agrégées et des données individuelles couplables contenues dans diverses bases de données en place au sein de chaque province (p. ex. maladies à déclaration obligatoire, analyses de laboratoire, immunisation, utilisation des soins de santé et statistiques de l'état civil). Cette démarche est analogue à celle du Vaccine Safety Datalink des États-Unis et du Réseau canadien pour l'étude observationnelle des effets des médicaments (10). Actuellement, des investigateurs sont en place dans 7 des 13 provinces/territoires. Nous espérons augmenter ce nombre à l'avenir et consolider le protocole mis au point lors de nos études initiales.

Réseau de recherche en sciences sociales et humaines

Le Réseau de recherche en sciences sociales et humaines nouvellement créé du RCRI établira un lien entre les spécialistes en sciences sociales et les chercheurs en sciences humaines à l'échelle du pays en vue d'examiner les implications éthiques, juridiques et sociales des programmes de vaccination et des activités de recherche

menées par le RCRI. Le réseau améliorera la capacité du RCRI à répondre aux problèmes sociétaux soulevés par tous les projets proposés et desservira les activités de recherche axées sur les sciences sociales et humaines générées par le RCRI; une place majeure sera accordée à la réticence face à la vaccination.

Réseau de recherche en modélisation et en économie (ModERN)

Le Réseau de recherche en modélisation et en économie du RCRI, de création récente, établira des liens entre les modéliseurs/économistes en matière de santé dans au moins cinq provinces dans le but d'effectuer des analyses épidémiologiques, des exercices de modélisation mathématique et une analyse économique destinée à étudier la rentabilité et l'efficacité pour la population des interventions en santé publique. Le réseau ModERN a également la capacité d'examiner la probabilité des éclosions en se fondant sur la couverture vaccinale, de prédire l'ampleur des effets des pandémies émergentes et les stratégies de contrôle optimales pour le Canada ainsi que d'examiner les préoccupations de la population, après l'introduction de vaccins, concernant les changements observés dans l'âge de survenue de l'infection, le remplacement du type et la diminution de l'efficacité.

Projets du RCRI concernant la sécurité des vaccins

Le Réseau de réalisation d'essais cliniques du RCRI, descendant direct du réseau de réalisation d'essais cliniques rapides du PCIRN, possède désormais la formation et l'infrastructure nécessaires pour répondre aux problèmes de santé publique concernant les maladies évitables par la vaccination en établissant des protocoles de recherche de haute qualité pour évaluer les vaccins, les administrer dans un bref délai conformément aux normes réglementaires et internationales et fournir rapidement des résultats sur la sécurité des vaccins à divers moments pendant et après la conduite de l'essai. Les essais prévus pour le cycle de financement de 2014-2017 du RCRI seront axés sur deux importantes maladies évitables par la vaccination : l'hépatite B et la méningococcie invasive (*Neisseria meningitidis*). L'un des projets vise à déterminer si les jeunes ayant été vaccinés contre l'hépatite B dans leur première enfance présentent toujours des signes sérologiques d'immunité et, dans la négative, si une dose de rappel du vaccin déclencherait la production d'anticorps en raison de l'existence d'une réponse amnestique (mémoire immunitaire). Un deuxième essai clinique à répartition aléatoire, contrôlé et mené à double insu, aura pour but d'évaluer l'innocuité et l'immunogénicité d'un schéma accéléré de vaccination par le vaccin multicomposant contre le méningocoque du sérogroupe B. Des critères d'évaluation de la sécurité des vaccins seront incorporés dans les deux études, mesurant notamment les ESSI au point d'injection et systémiques sollicités, les événements indésirables non sollicités et inattendus ainsi que la tolérabilité. Le Réseau de réalisation d'essais cliniques travaillera de concert avec d'autres chercheurs du RCRI pour tester les nouveaux outils de mesure des ESSI, notamment une application pour téléphone intelligent qui facilitera la saisie électronique des données relatives aux ESSI.

La méthode de surveillance utilisée par le Réseau national canadien d'évaluation de la sécurité des vaccins (CANVAS) pour détecter les ESSI survenant après la vaccination contre la grippe convient parfaitement à la surveillance de la sécurité des autres vaccins. Des protocoles visant à adapter le réseau CANVAS pour lui permettre d'assurer la surveillance de la sécurité des nouveaux vaccins, tels que le nouveau vaccin contre le méningocoque de sérogroupe B, sont en cours de développement au RCRI.

Le Réseau de cliniques d'immunisation spéciales servira de base à la réalisation d'études cliniques multicentriques concernant la sécurité des vaccins. Au sein du RCRI, le réseau s'intéressera dans un premier temps à la vaccination des patients immunodéprimés. Le premier projet recrutera des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) ayant accompli une chimiothérapie ou des enfants receveurs d'une greffe de cellules souches. Les objectifs de ce projet sont les suivants : a) décrire les pratiques d'immunisation institutionnelles des centres d'oncologie pédiatrique et de greffe de cellules souches au moyen d'un sondage; b) cerner les facteurs de risque de faibles titres vaccinaux chez les enfants sous traitement pour une leucémie aiguë lymphoblastique; c) cerner les facteurs cliniques et immunologiques influant sur la réponse vaccinale chez les enfants atteints de LAL et receveurs d'une greffe de cellules souches; et d) déterminer la fréquence des ESSI dans ces deux groupes. L'étude sera menée dans les centres du Réseau de cliniques d'immunisation spéciales selon des méthodes d'évaluation et de suivi des patients semblables à celles mises au point par le PCIRN. Les résultats aideront à appuyer l'établissement de lignes directrices sur l'immunisation pour les enfants atteints de LAL et à harmoniser les pratiques d'immunisation pour les enfants receveurs de greffes de cellules souches. Si la méthode s'avère efficace, son utilisation sera élargie à d'autres populations de patients immunodéprimés. Le

réseau continuera de consolider sa capacité d'évaluation des signes de problèmes de sécurité pour les nouveaux vaccins et les vaccins émergents, contribuant ainsi à la préparation du pays en cas de pandémie. De futures études pourraient inclure certains ESSI nécessitant un examen en temps réel, l'étude des mécanismes biologiques impliqués dans les ESSI ou l'étude de la base génétique de certains événements particuliers en collaboration avec d'autres réseaux semblables.

L'une des premières études du Réseau collaboratif provincial examinera des problèmes de sécurité pertinents au Canada. Dans le cadre du projet visant à évaluer la sécurité de la vaccination contre le rotavirus au Canada vis-à-vis du risque d'invagination à partir de bases de données administratives, les chercheurs prévoient d'adopter une approche pancanadienne fondée sur l'utilisation de données administratives sur la santé afin de déterminer le taux de référence des cas d'invagination chez les nourrissons canadiens et d'établir si l'incidence de cette affection a changé depuis l'introduction des programmes de vaccination contre le rotavirus financés par l'État. Cette étude démontrera la capacité du réseau à mener des études d'innocuité post-commercialisation pertinentes et à fournir des données de référence indispensables au Canada. Elle permettra également d'éclairer la prise de décisions des territoires et provinces qui n'ont pas encore instauré de programmes de vaccination et de fournir des renseignements sur la communication des risques aux parents.

Le Réseau de surveillance des cas graves (SOS) offre une infrastructure importante pour une surveillance ciblée des ESSI, l'évaluation des signes de problèmes d'innocuité et la vérification des hypothèses. Fort d'observateurs formés à la surveillance présents dans tous les hôpitaux participants et ayant déjà des protocoles et des accords de surveillance en place, le réseau est paré pour répondre rapidement aux signes de problèmes d'innocuité émergents en modifiant les protocoles actuels. Tous les observateurs chargés de la surveillance sont parfaitement formés à l'utilisation de la base de données DACIMA actuelle du réseau SOS et le remaniement des éléments de données collectés aux fins de la surveillance des ESSI pourrait être mise en œuvre rapidement afin de permettre à l'ASPC et aux provinces et territoires d'accéder en temps réel aux ESSI observés.

Conclusion

Le RCRI, comme le PCIRN auparavant, offre une plateforme de recherche nationale multidisciplinaire, collaborative et intégrée pour mener en continu des études de recherche évaluatives financées par l'État et les provinces destinées à éclairer la prise de décisions en matière de santé publique et à fournir l'infrastructure et les capacités nécessaires pour apporter une réponse à l'échelle nationale aux infections nouvelles et émergentes, notamment, entre autres, aux pandémies. Le RCRI jouera également un rôle pivot dans le mentorat des chercheurs en début de carrière, offrant des possibilités aux stagiaires et assurant l'efficacité de la participation des intervenants à tous les stades de la recherche.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier tous les investigateurs et le personnel du PCIRN et du RCRI pour leur engagement envers la recherche sur les vaccins.

Conflit d'intérêts

Scott A. Halperin déclare avoir reçu des subventions des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) et de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) durant la conduite de l'étude ainsi que des subventions de plusieurs fabricants de vaccins sans rapport avec les travaux soumis. Il participe à des réunions consultatives spéciales de plusieurs fabricants de vaccins. Gaston De Serres déclare avoir reçu des subventions de GlaxoSmithKline sans rapport avec les travaux soumis. Joanne M. Langley déclare avoir reçu des subventions de GlaxoSmithKline durant la conduite de l'étude, des subventions de Sanofi Pasteur sans rapport avec les travaux soumis et avoir participé en tant que bénévole à des comités consultatifs sur les maladies infectieuses et l'immunisation pour le compte du gouvernement de Nouvelle-Écosse et de l'Agence de la santé publique du Canada. Shelly McNeil déclare avoir reçu des subventions de Pfizer, GlaxoSmithKline et Sanofi Pasteur. David Scheifele déclare avoir reçu des subventions de Pfizer, Novartis, GlaxoSmithKline et de Sanofi Pasteur sans rapport avec les travaux soumis. Les autres auteurs n'ont rien a déclarer.

Financement

Le PCIRN et le RCRI sont financés par l'Agence de la santé publique du Canada et les Instituts de recherche en santé du Canada.

Références

(1) Scheifele DW, Ward BJ, Dionne M, Vanderkooi OG, Loeb M, Coleman BL, Li Y, PHAC/CIHR Influenza Research Network (PCIRN). Compatibility of AS03-adjuvanted H1N1pdm09 and seasonal trivalent inactivated influenza vaccines in adults: Results of a randomized, controlled trial. Vaccine. 2012;30(32):4728–32.

(2) Rubinstein E, Predy G, Sauvé L, Hammond GW, Aoki F, Sikora C, et al. The responses of Aboriginal Canadians to adjuvanted pandemic (H1N1) 2009 influenza vaccine. CMAJ. 2011;183(13):e1033–7.

(3) Cooper C, Klein M, Walmsley S, Haase D, MacKinnon-Cameron D, Marty K, et al. on behalf of the PHAC CIHR Influenza Research Network. High-level immunogenicity is achieved vaccine with adjuvanted pandemic $H1N1_{2009}$ vaccine and improved with booster dosing in a randomized trial of HIV-infected adults. HIV Clin Trials. 2012;13(1):23–32.

(4) Scheifele DW, Dionne M, Ward BJ, Cooper C, Vanderkooi OG, Li Y, Halperin SA, PHAC/CIHR Influenza Research Network. Safety and immunogenicity of 2010–2011 A/H1N1pdm09-containing trivalent inactivated influenza vaccine in adults previously given AS03-adjuvanted H1N1 2009 pandemic vaccine: Results of a randomized trial. Hum Vaccin Immunother. 2013;9(1):136–43.

(5) Langley JM, Scheifele DW, Quach C, Vanderkooi O, Ward B, McNeil S, et al. Safety and Immunogenicity of 2010–2011 H1N12009-containing trivalent inactivated influenza vaccine in children 12–59 months of age previously given AS03-adjuvanted H1N12009 pandemic vaccine: A PHAC/CIHR Influenza Research Network (PCIRN) study. Vaccine. 2012;30(23):3389–94.

(6) Gagnon R, Primeau MN, Des Roches A, Lemire C, Kagan R, Carr S, et al. PHAC-CIHR Influenza Research Network. Safe vaccination of patients with egg allergy with an adjuvanted pandemic H1N1 vaccine. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(2):317–23.

(7) Des Roches A, Paradis L, Gagnon R, Lemire C, Bégin P, Carr S, et al. PCIRN (Public Health Agency of Canada/Canadian Institutes of Health Research Influenza Research Network). Egg-allergic patients can be safely vaccinated against influenza. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(5):1213–16.

(8) De Serres G, Gariépy MC, Coleman B, Rouleau I, McNeil S, Benoît M, et al. PHAC-CIHR Influenza Research Network (PCIRN). Short and long-term safety of the 2009 AS03-adjuvanted pandemic vaccine. PLoS One. 2012;7(7):e38563.

(9) Bettinger JA, Vanderkooi OG, MacDonald J, Kellner JD. Rapid online identification of adverse events after influenza immunization in children by PCIRN's National Ambulatory Network. Pediatr Infect Dis J. 2014 ;33(10):1060–4.

(10) Baggs J, Gee J, Lewis E, Fowler G, Benson P, Lieu T, et al. The Vaccine Safety Datalink: A model for monitoring immunization safety. Pediatrics. 2011;127 Suppl 1:S45–53.

Actualités sur les maladies infectieuses

Shaw J, Welch TR, Milstone AM. **The role of syndromic surveillance in directing the public health response to the enterovirus D68 epidemic.** *JAMA Pediatr.* 2014;168(11):981–2. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.2628.
http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1910655

« Les panels de détection de pathogènes respiratoires par réaction en chaîne de la polymérase multiplex vendus dans le commerce permettent de détecter rapidement les pathogènes courants avec une sensibilité et une spécificité élevées. En raison des similitudes de séquence d'ADN qui existent entre les nombreux types de *Rhinovirus* et d'*Enterovirus*, la plupart de ces panels ne font pas la distinction entre ces deux groupes de virus qui sont donc généralement recensés dans la catégorie « *Rhinovirus/Enterovirus* ». Ces panels se sont avérés être un moyen de dépistage utile lors de l'éclosion actuelle d'EV-D68, les échantillons révélés positifs pour le *Rhinovirus/Enterovirus* pouvant ensuite être soumis à une analyse supplémentaire destinée plus particulièrement à détecter EV-D68… Les tests de confirmation reposent sur le séquençage partiel de la région VP4-VP2 ou VP1 du gène codant pour des protéines structurales, méthode disponible dans certains… laboratoires ».

Skowronski D, Chambers C, Sabaiduc S, De Seers G, Dickinson J, Winter AL et al. **Interim estimates of 2014/15 vaccine effectiveness against influenza A(H3N2) from Canada's Sentinel Physician Surveillance Network,** janvier 2015, Euro Surveill. 201 Jan 29;19(5).
http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21022

Jusqu'à présent, au Canada, la saison grippale 2014-2015 a été caractérisée par l'activité prédominante de la grippe de type A(H3N2). En janvier 2015, le Réseau de médecins sentinelles du Canada (SPSN) a effectué une évaluation provisoire de l'efficacité du vaccin contre des cas de grippe A(H3N2) pris en charge médicalement et confirmés en laboratoire selon une méthode cas-témoins avec témoins négatifs. Sur 861 participants, 410 (48 %) étaient des cas positifs (35 % vaccinés) et 451 (52 %) étaient des témoins négatifs (33 % vaccinés). Parmi les cas positifs, la majorité (391; 95 %) avaient reçu un diagnostic de grippe A et parmi ceux dont le sous-type a pu être déterminé, presque tous les cas de grippe A (379/381; 99 %) étaient de type A(H3N2). Sur les 226 (60 %) virus A(H3N2) séquencés, 205 (91 %) appartenaient au sous-groupe phylogénétique 3C.2a, considéré comme génétiquement et antigéniquement distinct de la souche de référence du vaccin de 2014-2015. Cette non-concordance marquée du vaccin s'est traduite par une protection vaccinale globale très faible, voire nulle, avec une efficacité vaccinale ajustée contre les cas de grippe A(H3N2) pris en charge médicalement de − 8 % (IC à 95 %), − 50 à 23 %). À la lumière de ces résultats, des mesures de protection complémentaires devront être envisagées afin de limiter la morbidité et la mortalité, en particulier parmi les personnes à risque élevé. La conduite d'une étude plus approfondie sur le virus ou les facteurs propres à l'hôte qui influent sur cette protection vaccinale est justifiée.

McNeil SA, Andrew MK, Ye L, Haguinet F, Hatchette TF, ElSherif M, LeBlanc J, Ambrose A, McGeer A, McElhaney JE, Loeb M, MacKinnon-Cameron D, Sharma R, Dos Santos G, Shinde V, on behalf of the Investigators of the Serious Outcomes Surveillance Network of the Canadian Immunization Research Network (CIRN). **Interim estimates of 2014/15 influenza vaccine effectiveness in preventing laboratory-confirmed influenza-related hospitalisation from the Serious Outcomes Surveillance Networks of the Canadian Immunization Research Network,** janvier 2015. Euro Surveill. 2015;20(5):pii=21024.
http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21024

À ce jour, la saison grippale 2014-2015 au Canada a été caractérisée par une activité précoce et intense dominée par la grippe A (H3N2). Au total, 99,0 % (593/599) des hospitalisations pour les cas de grippe confirmés en laboratoire avec un type de virus grippal connu inscrit dans les hôpitaux sentinelles du réseau de surveillance des cas graves (SOS) du Réseau canadien de recherche sur l'immunisation étaient attribuables à la grippe A. Parmi les 216 cas avec un sous-type connu, la grippe A (H3N2) représentait 99,1 % (n = 214). Les estimations provisoires de l'efficacité du vaccin non concordantes, ajustées en fonction de l'âge et de la présence d'un ou de plusieurs troubles médicaux comorbides, ont été établies selon une méthode de cas-témoins avec témoins négatifs : -16,8 % (intervalle de confiance à 90 % de −48,9 à 8,3) dans l'ensemble et -22,0 % (intervalle de confiance à 90 % de −66,5 à 10,7) pour les cas de grippe A (H3N2) confirmés en laboratoire. Chez les adultes âgés de moins de 65 ans, l'efficacité globale du vaccin était de 10,8 % (intervalle de confiance à 90 % de -50,2 à 47,0), tandis que chez les adultes âgés de 65 ans ou plus, l'efficacité globale du vaccin était de -25,4 % (intervalle de confiance à 90 % de -65,0 à 4,6).